

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

163

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Hervé, Henri, Guillaume LE MEUR

Né le 8 Juin 1938, au HAVRE (Seine-maritime)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**FACTEURS MATERNELS
ET GROSSESSES MONGOLIENNES
A PARTIR DE 56 OBSERVATIONS**

Président : Mr R. MERGER, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Hervé, Henri, Guillaume LE MEUR

Né le 8 Juin 1938, au HAVRE (Seine-maritime)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**FACTEURS MATERNELS
ET GROSSESSES MONGOLIENNES
A PARTIR DE 56 OBSERVATIONS**

Président : Mr R. MERGER, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Hervé, Henri, Guillaume LE MEUR

Né le 8 Juin 1938, au HAVRE (Seine-maritime)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**FACTEURS MATERNELS
ET GROSSESSES MONGOLIENNES
A PARTIR DE 56 OBSERVATIONS**

Président : Mr R. MERGER, Professeur.



A toi, Arlette,

en gage de mon amour

A mes enfants

A mes parents,

qui m'ont tant donné,

en témoignage de mon attachement le plus profond

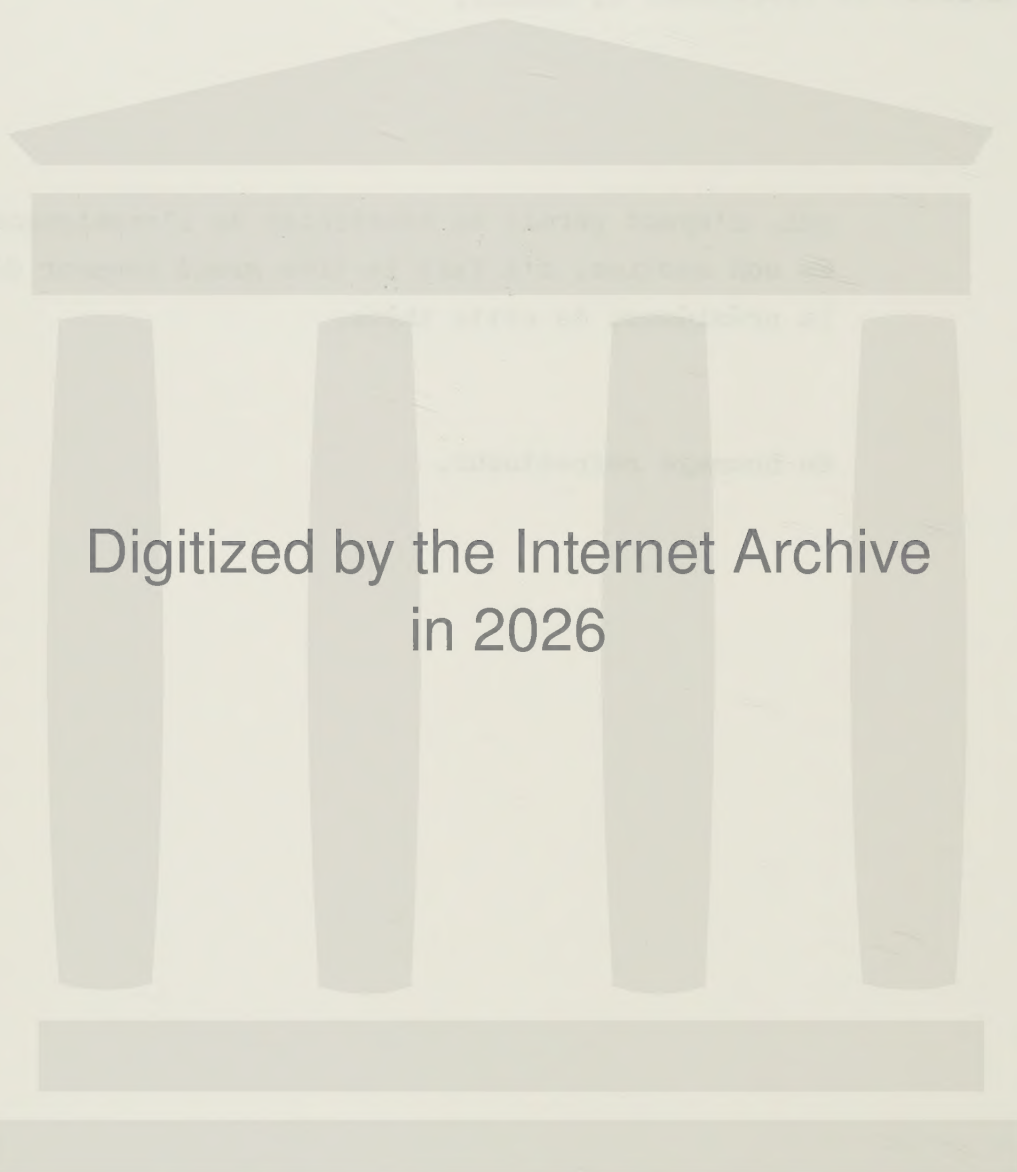
A ma famille

A mes amis

A Monsieur le Professeur R. MERGER,

qui, m'ayant permis de bénéficier de l'enseignement
de son service, m'a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

En hommage respectueux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551512_0023

A Monsieur le Professeur R. DEBRE,

qui a su si bien souligner, par son enthousiasme
et son dévouement, l'importance du contexte humain
dans lequel surgissent ces problèmes,

En témoignage de ma respectueuse gratitude.

Au Docteur Jean COHEN,

qui a inspiré cette thèse et m'a aidé de ses conseils
bienveillants tout au long de son élaboration,

pour son enseignement, pour sa sollicitude toujours
amicale, je le prie de trouver ici le témoignage de
ma très chaleureuse reconnaissance.

A Mme le Docteur J.G. BOUE

sa compétence, ses conseils précieux et ses marques d'intérêt pour ce travail furent pour moi un encouragement constant.

Qu'elle en soit très vivement remerciée.

A Mme le Docteur J. HENRY-SUCHET

qui m'a fourni des éléments de ce travail.

Qu'elle soit assurée de ma très vive reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Rouen

Externat : Monsieur le Docteur BERTRAND
 Monsieur le Docteur PARIS
 Monsieur le Professeur SEYER
 Monsieur le Docteur CORNILLOT

Internat : Monsieur le Docteur DELAPORTE
 Monsieur le Professeur SEYER
 Monsieur le Professeur LAURET
 Monsieur le Professeur SCHRUB

qu'ils trouvent ici mes remerciements pour leur
enseignement et l'expression de ma respectueuse
gratitude.

A mon Maître, Monsieur le Professeur SCHRUB,

qui m'a montré sa confiance en m'accueillant
dans son service.

Qu'il soit assuré de ma plus vive reconnaissance
et de mon respectueux dévouement.

A Monsieur et Madame VENDRE

Ils ont montré, par leur initiative, leur détermination et leur compétence, la valeur humaine et l'efficacité de toute entreprise faite pour aider ces enfants inadaptés.

Qu'ils en soient très chaleureusement remerciés, et soient assurés de ma profonde admiration et de ma collaboration dévouée.

S O M M A I R E

I - INTRODUCTION

Ia - Généralités

ib - Matériel et méthodes

II - TRISOMIE 21

IIa - Généralités

b - Définition

c - Mécanisme d'apparition

d - Fréquence

e - Facteurs prédisposants et transmission de la tare

f - Récurrence familiale de la maladie

III - OBSERVATIONS

IIIa - Rapport de 13 observations

b - Etude de 8 courbes d'élimination des stéroïdes
hormonaux

c - Rapport de deux observations non trisomiques 21.

IV - SYNTHESE ET ANALYSE DES 56 OBSERVATIONS

IVa - Etude des grossesses et des accouchements

b - Etude des enfants trisomiques à la naissance

c - Etude des antécédents et de la fécondité des mères
d'enfants mongoliens

d - Etude des fausses couches spontanées

e - Bilan familial

V - DISCUSSION

Va - Remarques préliminaires

b - Conclusions de l'étude des 56 dossiers

- antécédents
- déroulement des grossesses
- enfants trisomiques 21

c - Discussion - comparaison

- avec des études similaires
- avec les avortements par aberrations chromosomiques

VI - CONCLUSIONS GENERALES

VII - BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

Ia - GENERALITES

1 - Nous nous sommes proposés, dans ce travail, de rechercher des facteurs maternels, en cours de grossesses ou en dehors d'elles, qui permettraient de prévoir la survenue d'une grossesse porteuse d'une trisomie 21.

Depuis la découverte fondamentale de J. LEJEUNE, R. TURPIN, et M. GAUTIER, en 1959, nous savons que le mongolisme est lié à un excès de matériel chromosomique, réalisant ce que l'on appelle la trisomie 21 ; de très nombreux travaux expérimentaux actuels tentent de préciser l'étiologie de cette affection et des aberrations chromosomiques en général. Par contre, les études consacrées au déroulement de ces grossesses et au contexte anamnestique dans lequel ces gestations surviennent sont plus rares ; il nous a paru intéressant d'ajouter à cette partie du dossier les résultats de notre travail, à partir de 56 observations.

2 - Si l'on se réfère aux travaux les plus récents concernant les avortements par aberrations chromosomiques, plusieurs notions sont à retenir :

- une étude de J.G. BOUE, portant sur 219 cas d'avortements par aberration chromosomique, montre que 20% d'entre eux sont des trisomies G, et l'on admet actuellement qu'une trisomie 21, sur cinq conçues, va à terme et donne naissance à un enfant mongolien.

- ces grossesses aboutissant à des avortements par aberration chromosomique ont été bien étudiés ces derniers temps : un travail de J. COHEN et C. VINCENT a montré la possibilité de diagnostiquer l'étiologie chromosomique d'un avortement devant l'association :

- de métrorragies PRECOCES apparues entre la 5ème et la 13ème semaine après les dernières règles normales

- de dosages hormonaux effondrés, soit d'emblée soit secondairement, dans tous les cas à la 10ème semaine

- de l'inefficacité des traitements hormonaux.

Cette étude retient comme facteur favorisant l'existence de cycles longs à ovulation retardée.

3 - Existe-t-il des analogies entre les grossesses trisomiques 21 qui évoluent à terme et ces avortements ? les anomalies constatées permettent-elles de porter un pronostic génétique de la grossesse ? les antécédents maternels présentent-ils des caractères particuliers ? dans quelle mesure leur étude peut-elle servir à établir un pronostic ?

Telles sont les questions que nous nous sommes posées et c'est dans cette optique d'exploration que nous avons entrepris ce travail.

Ib - MATERIEL ET METHODES

1 - Matériel

Deux sources nous ont fourni le matériel de cette enquête :

- Nous disposons d'une part de 13 observations dont 9 provenaient du service de gynécologie-obstétrique du Pr MERGER, à l'hôpital St-Antoine, les quatre autres venaient de la clientèle privée des Docteurs J. COHEN, J. HENRY, PHILIPPE et DE MESTIER. Les caryotypes des enfants, lorsqu'ils furent jugés nécessaires, furent effectués par le professeur ROUX.

- D'autre part, 43 observations résultaient d'une enquête menée dans le cadre de la prévention de la débilité mentale, patronnée par le Professeur R. DEBRE, et effectuée auprès des centres des "papillons blancs" de CHOLET ; il s'agit d'enfants âgés de 6 à 13 ans, actuellement dans les centres ou en attente d'admission. Les caryotypes de tous ces enfants mongoliens ont été faits de façon systématique, par les soins du Docteur NOEL, au centre de transfusion sanguine de CHAMBERY. Les caryotypes des parents et de la fratrie furent également pratiqués lorsqu'ils furent jugés nécessaires.

- En ce qui concerne les dosages hormonaux, nous disposons de 8 courbes dans lesquelles les dosages furent effectués au moins deux fois - tous ces dosages ont été faits au laboratoire d'hormonologie du Pr JAYLE à PARIS.

2 - Méthode

. L'enquête a été menée directement auprès des parents d'enfants mongoliens, en ce qui concerne les centres de CHOLET. Les renseignements fournis étaient colligés dans un protocole comprenant :

- Etat civil des parents
- Antécédents - médicaux, chirurgicaux
 - gynécologiques, obstétricaux
- Déroulement de la grossesse et modalités de l'accouchement
- Etat de l'enfant à la naissance
- Eventualité, nombre et circonstance de développement des grossesses ultérieures
- Antécédents familiaux
- Arbre généalogique familial, branches maternelle et paternelle

. Le même questionnaire fut rempli à partir des 13 observations recueillies dans le cadre de l'hôpital St-Antoine.

II - TRISOMIE 21

IIa - GENERALITES

C'est en 1956 que TJIO et LEVAN, puis FORD et HAMERTON établirent que la cellule humaine possédait 46 chromosomes groupés par paires, se répartissant en :

- 22 paires d'autosomes
- 1 paire de gonosomes, XX chez la femme
XY chez l'homme

En raison des difficultés rencontrées pour différencier les chromosomes très voisins par leur morphologie, la convention de DENVER, en 1960, a proposé un système standard de nomenclature des chromosomes mitotiques humains, créant une répartition en 7 groupes, de A à G, rassemblant les chromosomes ayant sensiblement la même taille. A l'intérieur de ces groupes, certains sont facilement identifiables, tels ceux du groupe A qui réunit les 1ère, 2ème et 3ème paires, d'autres sont plus difficiles à reconnaître, tels ceux du groupe D.

IIb - DEFINITION

Nous ne parlerons pas de l'aspect clinique de l'affection, maintenant parfaitement connue, pour insister sur son déterminisme chromosomique.

Les premières études systématiques des chromosomes des enfants atteints de cette maladie, faites en 1952 par MITTWOCH, n'aboutirent pas, en raison d'imperfections techniques.

C'est en 1958 que le premier malade observé à Paris révéla l'existence d'un chromosome surnuméraire ; en 1959, l'existence de ce chromosome supplémentaire était confirmé par LEJEUNE - GAUTIER - TURPIN qui faisaient la très importante découverte de l'origine chromosomique du mongolisme qui se définit par la présence d'un chromosome supplémentaire au niveau de la 21ème paire : la trisomie 21 était donc due à un

excès de matériel génétique par ailleurs normal.

Cette découverte fut depuis confirmée par tous les auteurs et certains ont proposé de dénommer cette maladie par sa cause et de remplacer le terme de mongolisme, maladroit à plus d'un titre, par celui de trisomie 21.

IIc - MECANISME D'APPARITION

1 - Généralités

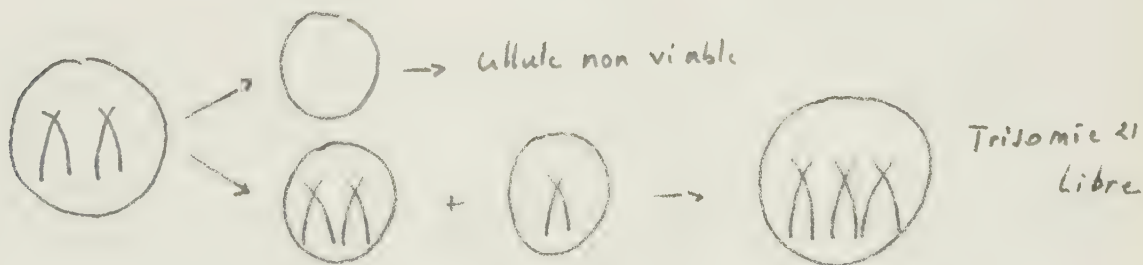
La cellule de l'oeuf humain ou zygote résulte de l'union d'une cellule paternelle - le spermatozoïde - et d'une cellule maternelle - l'ovule - toutes deux ayant 23 chromosomes (cellule haploïde).

Les anomalies chromosomiques pourront donc apparaître soit au moment de la méiose (ovogénèse ou spermatogénèse anormale), soit au moment de la fécondation, soit au moment des premières mitoses blastomériques d'un zygote normal.

2 - Mécanismes

A - Accidents de la méiose

a) non disjonction : une paire de chromosomes passe entièrement dans une des deux cellules filles créant une cellule à 22 et une cellule à 23 chromosomes.



b) translocation : il y a transfert d'une partie ou d'un chromosome entier sur un autre chromosome ; le porteur d'une telle anomalie a un capital génétique normal et est phénotypiquement normal. Une telle anomalie est fréquemment rencontrée dans le cas de trisomie familiale.

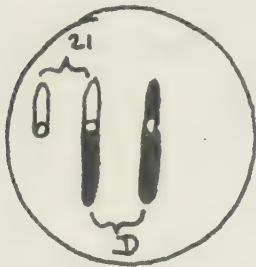
Dans ces conditions, l'apparition d'une trisomie 21 est liée au devenir du chromosome 21 resté libre (partie non transloquée de la

paire de chromosomes), la transmission se faisant selon les lois de Mendel.

Deux éventualités sont actuellement connues, selon la paire de chromosomes sur laquelle se fait la translocation du chromosome 21 :

(d) translocation 21 D

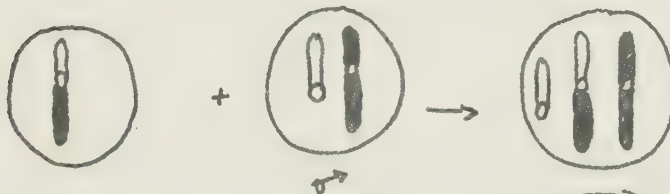
Un des deux chromosomes 21 est fixé sur un des chromosomes du groupe D ; il existe un remaniement du chromosome D sur lequel se fait la translocation et schématiquement la cellule a la structure indiquée ci-dessous, pour les deux groupes 21 et D :



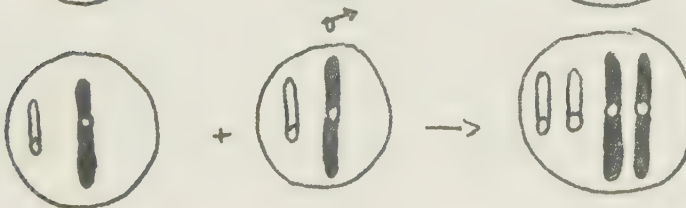
cellule à 45 chromosomes transloquée 21~D

lors de la méiose puis de la fécondation, il y a deux éventualités :

- . le chromosome 21 libre se rend au pôle opposé au ch. hybride

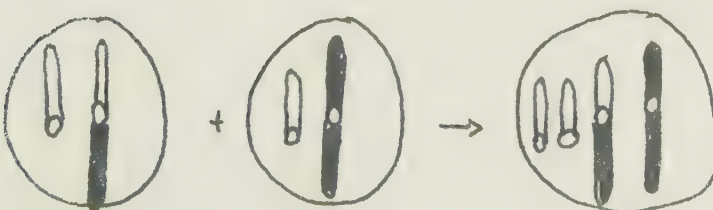


transloqué 21 D
45 chromosomes
phénotype normal

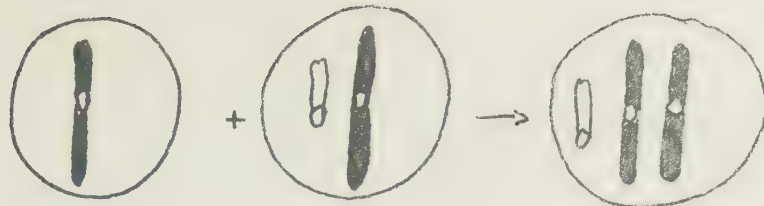


sujet normal
46 chromosomes

- . le chromosome 21 libre se rend au même pôle que le ch. hybride



TRISOMIE 21
transloqué 21 D
46 chromosomes



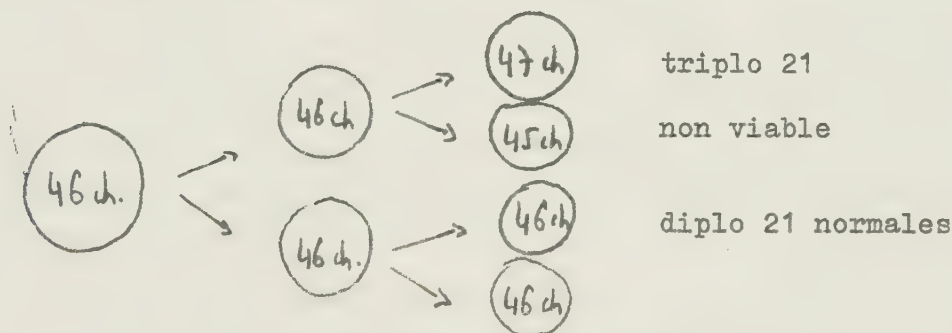
cellule haploïde 21
45 chromosomes
non viable

translocation 21 21

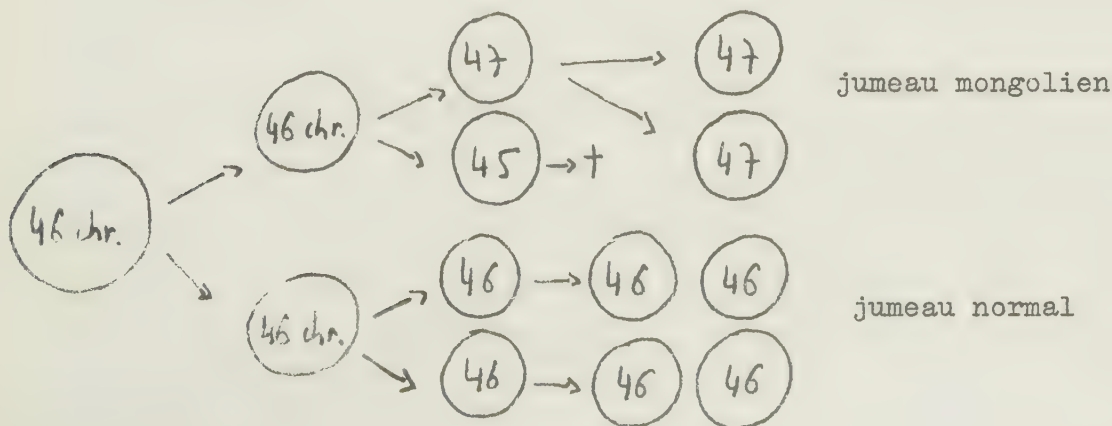
Si la translocation d'un chromosome 21 se fait sur l'autre chromosome de la même paire, le sujet d'aspect normal n'engendrera que des mongoliens.

B - Accident lors des premières divisions blastomériques

Il peut, en effet, se produire, aux tous premiers stades de divisions blastomériques d'un zygote normal, une non-disjonction du chromosome 21 ; cette ségrégation anormale aboutit à un individu mosaïque porteur d'une population cellulaire mixte diplo et triplo 21 comme le montre le schéma suivant :



Si la séparation des blastomères en deux jumeaux monozygotes se produit avant l'apparition de la cellule anormale triplo 21, il en résultera un monozygotisme hétérocaryote avec deux jumeaux monozygotes dont l'un sera mongolien (cf. schéma ci-dessous).



De même la perte d'un chromosome trainard au cours de divisions d'un zygote trisomique 21 peut aboutir à une population cellulaire mixte triplo et diplo 21.

Note : les accidents de la fécondation ne sont responsables que des tri, tétra ou polyploïdies et ne donnent jamais de trisomie.

IIId - FREQUENCE

La trisomie 21 est certainement la plus fréquente des malformations congénitales actuellement bien définies. Selon les auteurs, cette fréquence oscillerait entre 1 pour 600 ou 1 pour 700 naissances. Ainsi, en France, pour l'année 1968 sont nés entre 1150 et 1350 enfants mongoliens.

Cette fréquence, en fait, ne représente qu'une partie des trisomies 21 conçues (une sur cinq seulement va à terme) ; elle doit être encore majorée, si l'on tient compte des fausses couches sub-cliniques se produisant soit au moment des règles, soit après quelques jours de retard, passant de toute façon inaperçues. La fréquence des trisomies dans le déterminisme des avortements par aberration chromosomique est de 50% - 20% d'entre elles sont des trisomies G.

La fréquence des trisomies 21 par translocation est diversement appréciée selon les auteurs ; cela provient probablement du fait que les translocations sont plus fréquemment rencontrées dans les descendance de mère jeune. Au total, on peut estimer que sur cent trisomies 21, 4 ou 5 le sont par translocation. Cette translocation peut résulter d'une transmission de la tare par l'un des procréateurs ou apparaître lors de la méiose, on la dit dans ces cas, "de novo".

IIe - FACTEURS PREDISPOSANTS ET TRANSMISSION DE LA TARE

A - De nombreux travaux expérimentaux ont prouvé le rôle mutagène de certains agents physiques, chimiques ou viraux.

O. BOMSEL-HELMREICH a montré également le rôle du délai ovulation-fécondation chez la lapine et la truie, dans l'apparition des aberrations chromosomiques.

Certains auteurs ont montré le rôle des traitements stéroïdiens et ont obtenu un plus grand nombre d'aberrations chromosomiques lorsque les fécondations ont eu lieu lors du premier cycle suivant l'arrêt d'un traitement progestatif, chez les animaux à ovulation spontanée.

En clinique humaine, une notion ressort d'une étude récente de J.G. BOUE, J. COHEN et C. VINCENT, à propos de seize avortements par aberrations chromosomiques, c'est le vieillissement des gamètes, qu'il s'agisse d'un allongement du délai ovulation-fécondation ou de l'existence de cycles irréguliers ou longs.

Cette constatation est à rapprocher du rôle de l'âge maternel dans la survenue des trisomies 21. En effet, depuis les travaux de PENROSE, il est bien établi que la moyenne d'âge des mères d'enfants mongoliens, au moment de la naissance de l'enfant, est élevé et le risque d'apparition d'une trisomie 21 en fonction de l'âge de la mère a été précisé ; nous le reproduisons dans le tableau ci-dessous. (tableau dû à TURPIN et LEJEUNE d'après CARTER et Coll. 1961).

Fréquence de la trisomie 21
en fonction de l'âge de la mère - pour 1000 naissances

Age de la mère	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45 +
Fréquence	0,54	0,63	0,74	1,23	3,82	10,72	18,63

Nous voyons ainsi que pour une mère de moins de 20 ans, ce risque est de 1 pour 2000 ; augmentant progressivement, il est de 1 pour 50, pour les mères de plus de 45 ans.

Enfin d'autres travaux mettent l'accent sur le rôle éventuel de l'hépatite virale dans la survenue de la trisomie 21 :

. ainsi STOLLER et COLLMAN, en Australie, ont remarqué une corrélation entre les épidémies d'hépatites virales et l'augmentation des naissances de mongoliens 9 mois plus tard.

. d'autres, comme DALLAIRE, FIALKOW, ont montré une augmentation des anticorps antithyroïdiens chez les mères d'enfants trisomiques 21 ; ils ont remarqué que cette augmentation du taux était fonction de

l'âge, du nombre de grossesses antérieures et était lié aux maladies infectieuses, en particulier l'hépatite virale (il y aurait augmentation des anticorps jusqu'à trois ans après l'hépatite).

B - Transmission de la tare

a) descendance d'une mère trisomique 21

Les constatations cliniques ne diffèrent guère des proportions attendues lors de l'exposé des mécanismes d'apparition de la trisomie 21 (cf. ci-dessus).

. Si la mère est porteuse d'une trisomie 21 libre, le risque d'avoir un enfant mongolien est de 1 sur 2.

. Si elle est porteuse d'une trisomie 21 par translocation, les possibilités théoriques sont les suivantes :

- une fois sur quatre, un enfant à 45 chromosomes, porteur de la translocation, phénotypiquement normal.
- deux fois sur quatre, l'enfant est trisomique libre.
- une fois sur quatre, un enfant trisomique 21 par translocation, à 46 chromosomes.

b) descendance d'une mère transloquée, à phénotype normal

- S'il s'agit d'une translocation 21 D, les possibilités sont les suivantes :

- . 1 fois sur trois, enfant strictement normal
- . 1 fois sur trois, enfant transloqué à phénotype normal
- . 1 fois sur trois, enfant trisomique 21, transloqué

La quatrième possibilité est une haploïdie 21, considérée comme non viable.

- S'il s'agit d'une translocation 21 21, la mère ne peut engendrer que des enfants trisomiques, eux-mêmes porteurs de la translocation 21 21.

On peut se rendre compte aisément de l'importance de ces notions dans leur application à la prévention du mongolisme et de la nécessité d'établir la formule chromosomique des parents d'enfants mongoliens transloqués.

Deux points méritent d'être signalés :

- Si la translocation constatée chez un enfant mongolien peut être transmise par l'un des procréateurs, elle peut également apparaître "de novo", représentant un accident de la méiose.

- Le risque de voir apparaître la maladie chez les descendants est très inférieur si c'est le père qui est porteur de la translocation, ceci est probablement à rapprocher des processus très différents qui régissent l'ovogénèse et la spermatogénèse.

II f - RECURRENCE FAMILIALE DE LA MALADIE

Nous nous bornerons à signaler que la notion classique de caractère isolé d'une trisomie 21 dans une famille doit être revue à la lumière des travaux de nombreux auteurs : CARTER et EVANS, en 1961, ont fait une étude statistique portant sur 642 fratries : ils ont montré que parmi les germains nés après l'enfant trisomique 21 "proposant", on rencontre 5 enfants trisomiques au lieu de 1 attendu et que parmi les germains nés avant, on en rencontre 4 au lieu de 1,5 attendu, ceci étant d'autant plus probable que le proposant est né d'une mère plus jeune.

Cette constatation, valable même si l'on exclut les trisomies 21 par translocation, soulève le problème d'une prédisposition familiale à faire des aberrations chromosomiques ; cette question n'a pas actuellement reçu de réponse.

III - OBSERVATIONS

IIIa - RAPPORT DE 13 OBSERVATIONS

Obs. n° 45 - Mme DE... 27 ans

a) Antécédents généraux

- groupe sanguin O Rh + ; 55 kgs au début de grossesse
- antécédents médicaux : néant
- antécédents chirurgicaux : appendicectomie en 1967

b) Antécédents gynécologiques

- premières règles à 12 ans
- cycles réguliers de trente jours
- les règles durent trois jours et sont normales
- infection annexielle en 1967, guérie par un traitement médical

c) Antécédents obstétricaux

- 1966, accouchement prématuré à 8 mois d'un enfant pesant 1.145 g., décédé à la naissance ; la grossesse s'était déroulée sans incident.
- pas de fausse couche spontanée

d) La grossesse

- Nous voyons cette femme pour la première fois alors qu'elle est enceinte de 2 mois ; l'examen est normal ; les dernières règles sont du 27.1.68
- L'examen suivant, au troisième mois, est également normal.
- Nouvel examen à la 19ème semaine
 - hauteur utérine : 12 cm ; un premier bilan hormonal est demandé en raison de cette insuffisance de développement ; il montrera une insuffisance stéroïdienne (cf. tableau).

Un traitement est institué : progestérone retard, 500 mg par semaine
distilbène 25 I cp par jour

La malade nous signale à ce moment qu'elle a présenté une discrète
hémorragie, pendant 24 heures, vers la deuxième semaine de sa grossesse.

- Les examens ultérieurs, faits tous les mois, montreront un
développement utérin toujours légèrement inférieur à la normale et au
terme de cette grossesse la hauteur utérine sera à 33 cm.

Pendant toute cette période, aucune pathologie de la grossesse
n'est apparue ; la prise de poids globale a été de 15 kgs dont 7 au cours
des 8 dernières semaines. Les mouvements actifs ont été perçus vers la
25ème semaine. A partir de la 27ème semaine, en raison de dosages hormo-
naux restés insuffisants, Mme DE... recevra : progestérone retard 500 mg
tous les 4 jours et Distilbène 25, 2 comprimés par jour.

- Mme DE... est hospitalisée alors qu'elle est enceinte de
8 mois 3/4 pour un bilan : pendant cette hospitalisation, l'amnioscopie
s'est révélée impossible, les mouvements actifs et les bruits du coeur
foetaux sont bien perçus ; se pose alors le problème d'une erreur dans
la détermination du terme, la métrorragie survenue le 20.2.68 pouvant
être les dernières règles normales.

- Sortie du service quelques jours plus tard, elle est réhos-
pitalisée le 21.11.68 pour césarienne d'emblée, en raison d'une diminu-
tion des mouvements actifs et d'une insuffisance oestrogénique brutale-
ment apparue ; il s'agissait de plus d'un enfant précieux, d'une mère
ayant grossi de 15 kgs et mesurant 1,50 m.

- On procède le 22.11.68 par opération césarienne à l'extrac-
tion d'une fille vivante, pesant 3.110 g., d'aspect mongolien, fait :

- . d'une hypotonie
- . crâne : hyperthélorisme, épicanthus
- . cou court et épais
- . face : protrusion de la langue, palais ogival
- . mains : plis palmaires médians par confluence des
deux plis
III et IVèmes doigts de même longueur
brachymésophalangie du V.

L'étude du caryotype de cet enfant a montré qu'il s'agissait d'une trisomie 21 par translocation sur un chromosome du groupe D., de formule 46 XX, D-t (Dq Gq) +

Devant le risque de récurrence que représente cette formule pour la fratrie à venir, on procède à l'étude des caryotypes des parents, ils sont normaux. Il s'agit d'une translocation "de novo".

L'élevage de l'enfant durant l'hospitalisation s'est déroulé de façon satisfaisante.

Nous avons résumé cette observation dans le tableau ci-dessous.

De cette observation nous retiendrons essentiellement :

- l'existence d'une hémorragie vers la deuxième semaine de gestation.
- des dosages hormonaux insuffisants, cette insuffisance étant plus marquée pour les phénolstéroïdes, et qui n'ont été que tardivement normalisés par le traitement hormonal substitutif.

DATE	18/4	16/5	13/6	18/7	1/8	19/9	3/10	24/10	7/11	21/11
Terme/s.	9 s.	13 s.	19 s.	25 s.	27 s.	33 s.	35 s.	38 s.	40 s.	
Poids	55 kg	54 kg	54 kg	59,7 kg	59,5 kg	63 kg	65 kg	64 kg	70 kg	71kg
T.A.	11/6	11/6		11/7			12/6	14/6	12,5/8	
Urines	-	-		-	-	-	-	-	-	
M.A.				-	+	+	+	+	+	+
B d C.				-	+	+	+	+	+	+
H. U.			12 cm	16 cm	22 cm	28 cm	?	28 cm	32 cm	
<u>BILANS</u>					1/9 = 30 ^e s.			3/11 = 391	13/11 = 401	
Créatinine			1.07	0,7	0,54	0,95		1,02	1	
Phénolst.			1530	2200 μ s	3575	7935		14.250	14.650	
Val. N.			2700 < N < 4500	5600 < N < 9300	6800 < N < 11300	9600 < N < 16100		13400 < N < 22300	13400 < N < 22300	
17 Cétos			9 mg	7,8 mg	6,5 mg	8,5 mg		7,5 mg		
Pregnandiol Val. N.			14 mg 15 < N < 26	18 mg 24 < N < 41	16 mg 29 < N < 48	41 mg 35 < N < 59		52 mg 38 < N < 63		

Traitement

PROGESTER. R. 500 mg 1/sem.....

1/4 jours.....

DISTILBENE

2 x 25 mg

Obs. n° 46 - Mme MA... Marguerite 34 ans

Il s'agit d'une grossesse gémellaire dont l'un des jumeaux est mongolien.

a) Antécédents généraux

- groupe sanguin B Rh +
- 1,60 m - 65 kgs avant la grossesse
- procréateur bien portant, âgé de 43 ans
- cette femme n'avait comme antécédent que les maladies infantiles banales ; elle n'avait jamais été opérée.

b) Antécédents gynécologiques

- premières règles à 12 ans
- cycles irréguliers, de 25 à 35 jours ; les règles durent de 3 à 8 jours, peu abondantes
- aucune infection annexielle

c) Antécédents obstétricaux

- 1957 : accouchement à terme d'un enfant mort-né
- 1966 : fausse couche spontanée d'un mois et demi
- 1967 : grossesse actuelle

d) La grossesse

1 - Cliniquement : dernières règles le 21.2.67

Nous résumons l'observation dans le tableau ci-dessous.

DATE	8.7.67	30.8.67	13.9.67	27.9.67	11.10.67	15.10.67
TERME	4 mois	5 mois 3/4	6 mois	6 mois 1/2	7 mois 5j.	7 mois 1/4
POIDS	70 kgs	72,5 kgs	71,2	72,6	75,3	
T.A.	10/6	11/7	9/6	9/5	11,5/7	9,5/5
URINES						
Alb.	-	-	-	-	-	
Gl.	-	-	-	-	-	
H.U.	20 cm	30 cm	30 cm	32 cm	35 cm	
M.A.	-	+	+	++	++	
BdC	-	+	+	++	++	
COL	fermé	fermé	fermé	perméable		

↑
ACCOUCHEMENT
GEMELLAIRE
↓

Des examens complémentaires avaient été demandés pendant la grossesse, étant donné les antécédents.

- . Des dosages hormonaux faits à la 21ème semaine étaient normaux :

- créatinine : 1,30 g/ 24 heures
- Pregnandiol : 24 mg
- Phénolstéroïdes : 4.700 μ g / 24 h.
- 17 cétostéroïdes : 6,8 mg. /24 h.

- . Une épreuve d'hyperglycémie provoquée était normale
- . Les fonctions rénales étaient normales
- . Les sérodiagnostics de listériose, de toxoplasmose étaient négatifs ; celui des rickettsioses était positif au 1/160 pour les R. conori ; la patiente a reçu 1,50 g. de terramycine par jour pendant 10 jours, à titre préventif.

L'accouchement eut lieu prématurément à 7 mois 1/4, aboutit à la naissance d'un premier garçon, criant aussitôt, et présentant un test d'Apgar à 20/20, d'aspect mongolien.

15 minutes plus tard, après rupture d'une deuxième poche des eaux, naissance d'un deuxième garçon, criant aussitôt, pesant 2.070 g., le test d'Apgar était à 20/20 ; l'enfant était d'aspect normal.

Suit une délivrance naturelle complète : il s'agit d'un placenta dichorial, diamniotique, réalisant deux masses distinctes et pesant 800 g.

Le caryotype du 1er enfant confirmait le diagnostic de mongolisme : il s'agissait d'une trisomie 21 libre ; le caryotype du 2ème jumeau était normal.

- Commentaires :

Les problèmes posés par cette grossesse furent ceux de toute grossesse gémellaire, y compris la prématurité. Signalons la difficulté d'interpréter les dosages hormonaux dans ce cas.

Sur le plan génétique, il s'agissait d'une grossesse dizygote où le mécanisme d'apparition de l'anomalie ne présente aucune particularité et est très différent de l'exceptionnel monozygotisme hétérocaryote.

Il faut retenir, dans les antécédents, une fausse couche spontanée précoce (1 mois et demi), un an avant ; on sait la fréquence des aberrations chromosomiques rencontrées dans les fausses couches de cet âge.

Obs. n° 47 - Mme AB...

Nous rappellerons rapidement cette observation, elle illustre bien l'importance de l'aspect génétique du problème posé par une infertilité.

a) Antécédents

- médicaux
 - . hépatite virale à 12 ans
 - . cuti + dans l'adolescence
- chirurgicaux : appendicectomie en 1961
- gynécologiques
 - . premières règles à 13 ans
 - . cycles de 28 à 32 j. / 3-4 j.

- obstétricaux

- . Août 1965 : 1ère fausse couche de deux mois
- . Juillet 1966 : 2ème fausse couche, expulsion d'un oeuf clair (8 semaines) ; la patiente avait auparavant reçu une association lynestrénol-mestranol pendant 4 mois.

Une hystérosalpingographie faite quelques mois après cette deuxième fausse couche ne montra qu'une discrète béance de l'isthme. Une épreuve de stimulation-freinage faite après la 1ère fausse couche était normale.

b) La grossesse

Les dernières règles sont du 15.9.1967, nous résumons dans le tableau ci-dessous l'évolution clinique et biologique de cette grossesse ainsi que les traitements.

DATE	CLINIQUE	DOSAGES		TRAITEMENTS		
DR : 15/9/67		Phenols.	PG	E.O.	Progest.ret.	Distilbène
2/11/67	métrorr.			500x3	-	1 cp à 25 mg
15/11/67	RAS	245 µg	23,5 mg	"	-	"
21/11/67	RAS	330 "	13,5 mg"	"	500 mg/sem.	cerclage
10/1/68	T.A. 10/6	470 "	14,5 mg	"	"/3 jours	
		1.080 "	18 mg			
5/2/68	C.U.+++	2.555 "	14,5 mg	"	"/ jour	
4/3/68	C.U.=0	5.600 "	36 mg	-	"/ 5 j.	Reg. S.S.
	T.A. 15/7					
3/4/68	T.A. 16/10	8.530 "	43 mg	-	-	
	Ex. normal	9.695 "	40 mg	-	lent. phénobarbital	
6/5/68	C.U. ++					
	T.A. 13/8	13.125 "	52 mg	-	-	"
15/5/68	T.A. 15/8	19.265 "	56 mg	-	serpasil 0,1 x 3	
		23.575 "	62,5 mg			
10/6/68	T.A. 15/10				" 0,25 x 2	
					lasilix : 1/2 cp 3 j./sem.	

Réapparition des contractions utérines à partir du 11/6/68 ; on procède à l'ablation du cerclage. L'accouchement spontané a lieu le 14/6/68 au terme de 8 mois et demi ; il s'agit d'un garçon, pesant 2.700 g., criant dès la naissance et d'aspect mongolien.

c) Commentaires

. En ce qui concerne les dosages hormonaux, nous ne discuterons pas les taux élevés d'élimination, en rapport probablement avec le traitement ; mais il faut signaler la chute spontanée du pregnandiol à la 10ème semaine et l'élévation très modérée des phénolstéroïdes malgré un traitement oestrogénique vigoureux, entre la 7ème et la 10ème semaine.

. Sur le plan clinique, retenons surtout des métrorragies survenues vers la 5ème semaine et qui ont persisté quelques jours malgré le traitement.

. Les antécédents obstétricaux sont lourds : 2 fausses couches précoces se sont succédées, en deux ans ; il y a de grandes chances qu'elles fussent liées à des aberrations chromosomiques.

Depuis cette grossesse, Mme A... a débuté une nouvelle gestation ; des métrorragies précoces sont apparues, suivies d'une fausse couche dont on ne peut affirmer le caractère spontané ; l'examen du produit d'avortement a montré un caryotype normal.

Obs. n° 48 - Mme B... 29 ans

a) Antécédents

- médicaux et chirurgicaux = R.A.S.
- gynécologiques : aucun renseignement
- obstétricaux : on retient une fausse couche dont le terme ne fut pas précisé, survenue le 17/3/58, soit 5 mois avant les dernières règles normales marquant le début de la grossesse trisomique.

b) La grossesse

- Les dernières règles dataient du 14/8/58.
- Cette grossesse s'était déroulée normalement ; Mme B... a présenté les signes habituels de début de grossesse tels que nausées, asthénie, puis tout est rentré dans l'ordre.
- La tension artérielle est restée stable, aux alentours de 10/6 ; il n'y a jamais eu d'albuminurie ni de glycosurie.
- Le développement utérin a été satisfaisant ; les mouvements actifs et les bruits du coeur foetaux furent perçus à leur date normale, au cours du 5ème mois de la grossesse.
- 3 dosages hormonaux furent demandés, le 1er à la 9ème semaine, en raison de l'antécédent de fausse couche spontanée. Nous résumons les résultats dans le tableau ci-dessous.

DATE	22/10/58	13/11/58	7/1/59
TERME	9ème sem.	13ème sem.	20ème sem.
Pregnandiols val. norm.	8,8 mg 7) N (II mg	15,5 mg 8,5) N (13	43,3 mg 15) N (26
Phénolst. val.norm.	125 g g 125) N (210	430 g 400) N (660	4115 g 2700)N(4500
17 céto.	9,9 mg	-	-
GBS 13 val.norm.	-	-	65 mg 31)N(45mg
TRAITEMENT	Distilbène 5x2		-

- L'accouchement surviendra prématurément au terme de 8 mois 1/3, aboutissant à la naissance d'un enfant de sexe masculin pesant 2.500 g., criant dès la naissance, d'aspect mongolien.

Nous retiendrons de cette observation deux faits :

. d'une part une fausse couche spontanée, inexpliquée, survenue 5 mois avant la conception de cet enfant trisomique.

. d'autre part une dissociation dans les résultats des taux d'élimination des stéroïdes urinaires : les phénolstéroïdes d'abord insuffisants furent normalisés par le traitement alors que le pregnandiol fut dès la 13ème semaine supérieur à la normale, et ceci de façon spontanée.

Obs. n° 53 - Mme TE... Odette 42 ans

Il s'agit d'une femme qui nous est adressée au 6ème mois d'une grossesse pour détecter une éventuelle incompatibilité rhésus foeto-maternelle ; la mère est du groupe A Rh -. La grossesse actuelle est la 5ème gestation, Mme TE... n'a aucun enfant vivant.

a) Antécédents

- médicaux et chirurgicaux = R.A.S.
- gynécologiques
 - . premières règles à 13 ans
 - . cycles de 24 J. / 3-4 j.
 - . pathologiques = 0
- obstétricaux
 - . 1946 : F.C.S. de 3 mois
 - . ? : F.C.S. de 3 mois
 - . 1950 : accouchement à 7 mois d'un enfant mort in utero
 - . 1966 : F.C.S. de 2 mois

b) La grossesse

Lorsque nous voyons cette patiente, l'examen clinique est normal, tant sur le plan obstétrical que général. Une amniosynthèse est faite, elle reviendra normale ; après rupture spontanée de la poche des eaux, Mme TE.. accouche à 6 mois d'un enfant de sexe masculin, pesant 1.080 g., décédé au bout de 15 minutes ; le diagnostic de mongolisme

était cliniquement évident, malheureusement le caryotype n'a pas pu être réalisé.

c) Commentaire

Aucun examen complémentaire, à notre connaissance, n'ayant été fait pour tenter d'expliquer cette infertilité, il est impossible d'en discuter l'étiologie ; cette observation, cependant, illustre bien dans quel contexte obstétrical peut survenir de telles gestations et l'importance que peut revêtir l'étude du caryotype des parents dans un bilan d'infertilité. Dans cette observation, il ne semble pas que cette étude ait pu être faite.

Obs. n° 54 - Mme LU..... 20 ans

Il s'agit d'un cas tout à fait typique de ces observations où aucun signe permettant de suspecter une anomalie du produit de conception ne peut être découvert par les méthodes usuelles de surveillance d'une grossesse.

a) Antécédents

. personnels

médicaux : maladies infantiles banales

chirurgicaux : 0

gynécologiques

premières règles à 16 ans

cycles réguliers de 28 jours

les règles durent 3 à 4 jours et
sont normales

obstétricaux : aucun, en particulier pas de
fausse couche spontanée

. familiaux

parents en bonne santé

une soeur, bien portante

procréateur de 20 ans, bien portant

beaux parents en bonne santé

b) La grossesse

Nous résumons dans le tableau ci-dessous les résultats des examens cliniques pratiqués pendant cette grossesse.

DATE	TERME	POIDS	T.A.	URINES	H.U.	H.A.	B.D.C.	PRESENT.	COL
12/2	1 m 1/4	57 kgs	11/5	-	norm	-	-	-	fer.
13/3	2 m 1/3	56,2	11/6	-	"	-	-	-	"
27/3	2 m 3/4	56,5	10,5/7	-	"	-	-	-	"
16/5	4 m 10j.	58,6	10,5/8	-	17 cm	+	?	-	"
14/6	5 m 1/3	61 kgs	-	-	21 cm	+	?	-	"
17/7	6 m 1/2	62,5	10/6	-	27 cm	+	+	-	"
4/9	8 m	63,5	10/5	-	30 cm	+	+	cephal.	"
18/9	8 m 1/2	65,5	10/6	-	33 cm	+	+	"	"

Le 28/9/68, au terme de 8 mois 3/4, Mme Lu... accouche spontanément d'un garçon en état de mort apparente, pesant 3680. Le test d'apgar était à I, l'enfant meurt 40 minutes plus tard.

L'enfant présentait tous les caractères cliniques du mongolisme et l'étude du caryotype n'a pas été jugée nécessaire ; cependant devant le risque de récurrence lié au jeune âge des procréateurs, on a recherché chez eux une anomalie génétique : en fait, leurs caryotypes étaient normaux.

Au total, si l'on sait la rareté de ces cas (une femme de cet âge sur 2000 met au monde un enfant mongolien), ils nous confrontent à ce paradoxe : le diagnostic ne peut être évoqué que par des examens complémentaires (en admettant même que des dosages hormonaux se révéleraient anormaux), que l'on n'a aucune raison de demander. On a vu en effet que cette grossesse s'est déroulée normalement, que les parents étaient jeunes et en bonne santé, sans antécédents.

Obs. n° 55 - Mme M... Jacqueline 42 ans

a) Antécédents

. personnels

médicaux : maladies infantiles banales

chirurgicaux : appendicectomie à 21 ans

gynécologiques :

premières règles à 13 ans

cycles de 30 à 45 jours / 4 jours

obstétricaux :

- de 1957 à 1961, 5 grossesses normales
et une se terminant par un accouchement
prématuré à 6 mois et demi.

- 1963 : une F.C.S. de trois mois

- 1964 : une G. gémellaire

- 1967 : grossesse actuelle

. familiaux

parents bien portants

mari en bonne santé ; âge non précisé

pas de jumeaux dans les deux familles

b) La grossesse

Les dernières règles sont du 9/12/66

DATE	18/3/67	1/7/67	5/8/67	13/9/67	15/9/67
TERME	2 mois 3/4	6 mois 1 s	7 mois 1/4	8 mois 1/2	8 mois 2/3
POIDS	54,5	60,8	60	60	-
T.A.	10,5/6	10/5	12/6	11/7	↑
URINES	Alb. = 0 GL. = 0	0 traces	0 0	0 0	↑
H.U.	en rapport	25 cm	28 cm	31 cm	↑
M.A.	-	+	+	+	↑
BdC	-	+	+	+	↑
Col	fermé	fermé	fermé	fermé	↓

ACCOCHEMENT

L'accouchement se déroule normalement, aboutissant à la naissance d'un garçon, criant aussitôt et pesant 3550 g. - la délivrance naturelle est complète, le placenta pèse 600 g.

L'aspect de l'enfant est évocateur d'une trisomie 21, bien qu'il n'y ait pas de pli palmaire médian ni de macroglossie évidente ; les oreilles étaient normales. Le caryotype de l'enfant confirmait le diagnostic en montrant qu'il s'agissait d'une trisomie 21 libre de formule 47 XY , 21 + .

c) Commentaires

Ici encore, une grossesse et un accouchement qui se déroulent de façon normale, aboutissant à la naissance d'un enfant de poids normal mais mongolien.

Rétrospectivement, seule l'étude des antécédents est intéressante : après six grossesses normales, cette femme fait successivement une fausse couche spontanée, une grossesse gémellaire et une grossesse mongolienne. D'autre part, l'étude chronologique des gestations illustre ce que l'on retrouve dans l'ensemble de cette étude : l'intervalle libre entre la dernière grossesse et la grossesse trisomique est nettement supérieur à celui séparant les gestations précédentes (dans le cas présent moyenne 10 mois, et 3 ans séparant l'accouchement gémellaire de celui de l'enfant mongolien).

Obs. n° 60 - Mme We..... Laura 40 ans

Il s'agit d'un couple âgé (l'époux a 67 ans), marié depuis 8 ans, sans enfant.

a) Antécédents

- . généraux : groupe sanguin O Rh -
1,65 m , 45 kgs avant la grossesse
- . médicaux = 0
- . chirurgicaux = 0

- . gynécologiques : premières règles à 14 ans
cycles de 28 j. / 3 j.
pathologiques : 0
- . obstétricaux = 0
- . le mari présentait quelques signes discrets d'insuffisance cardiaque.

b) La grossesse

Les dernières règles sont du 9/1/67

Nous résumons cette observation dans le tableau ci-dessous.

L'évolution de cette grossesse fut marquée par des métrorragies apparues vers le 4ème mois et en rapport avec un polype endocervical ; on procéda à son ablation à 4 mois 1/4. L'examen anatomo-pathologique ne montra aucun signe de malignité, l'évolution ultérieure fut normale.

L'existence et la surveillance de cette petite tumeur expliquent la fréquence des examens au cours de cette grossesse.

L'accouchement eut lieu le 3/10/67, à terme de 8 mois 1/2, mettant au monde un garçon pesant 2980 g., ayant un test d'apgar à 20/20, mais présentant un faciès caractéristique de trisomie 21 ; l'étude du caryotype montra qu'il s'agissait d'une trisomie 21 libre dont la formule était 47 XY 21 +.

Les dosages hormonaux ont été demandés 2 fois, à la 12ème et à la 20ème semaine, le premier examen a été fait en raison d'une insuffisance de développement utérin, le deuxième à titre de contrôle. Il existait une insuffisance oestrogénique partiellement corrigée par le traitement ; le pregnandiol était normal puis supérieur à la normale, ceci spontanément.

Dates	22/3/67	29/3/67	15/4/67	19/5/67	11/7/67	31/7/67	25/8/67	5/9/67	19/9/67	21/10/67	2/10/67
Terme	2 mois	2 mois 1s	2 mois 3/4	3 mois 3/4	5 mois 1/2	6 mois 1/4	7 mois 2j.	7 mois 1/3	8 mois	8 mois 1/2	
Poids	46 kg	46,300 g	47 kg	49,300 g	53 kg	53 kg	54,600 g	54 kg	54 kg	54,500 g	
T. A.	11/7	11/7	9/6	10/6	11/6	11/6	11/7	12/7	11/7	11/7	
Urines A S	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	
H.U.	en rapport	<	en rapport	en rapport	22 cm	24 cm	26 cm	29 cm	30 cm	29 cm	
M. A.	-		-	-	+	+	+	+	+	+	
B. du C.	-		-	-	+	+	+	+	+	+	
Dosages		12e 13e 1		20e sem.						C.U. +	
F	-	170 µs		2500 µs	-						
P	-	13 mg		35 mg	-						
Ceto	-	4,2		8,2	-						
Créat.	-	0,9		0,95	-						
Valeurs norm.											
F	-	2210 < N < 660		2700 < N < 4500							
P	-	8 < N < 13		15 < N < 26							

Traitement Distilbène (10 mg/j)

Accouchement spontané normal

Nous avons résumé dans le tableau ci-dessous 5 autres observations.

Dossier	Parité	Age	F. C. S.	Grossesse	Pathologie associée	Accouchement		Enfant	
						Mode	Terme	Sexe	Poids
n° 57	5 ^e P	32 ans	1/4 mois	normale	-	spontanée	8 mois	M	2,900 g
n° 56	1 ^e P	26 ans	-	normale	-	spontanée	8 mois	M	2,630 g
n° 58	9 ^e P	44 ans	-	normale	Epithélioma in situ	spontanée	8 mois	M	2,900 g
n° 59	2 ^e P	40 ans	-	normale	-	spontanée	9 mois	M	3,550 g
n° 61	3 ^e P	29 ans	o	normale	-	spontanée	9 mois	M	3,070 g

D	Formule chromosomique
n° 57	-
n° 56	47 XY 21+
n° 58	-
n° 59	46 XY + G ~ G
n° 61	-

IIIb - ETUDE DE 8 COURBES D'ELIMINATION DES STEROIDES HORMONAUX

A - Nous rapportons, dans les deux schémas suivants, les résultats des dosages des stéroïdes urinaires pratiqués au cours de 8 grossesses de mongoliens ; nous avons éliminé une observation dans laquelle un seul dosage fut pratiqué et jugé normal.

Nous disposons de renseignements précis pour 5 dossiers ; pour les trois autres, (50 - 51 - 52), ils sont incomplets mais les courbes ne présentant pas de discordance avec les autres, nous les avons utilisées.

ELIMINATION DES PHÉNOLSTÉROÏDES



3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 33 35 37 39 40
4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40

B - ANALYSE

a) Courbe d'élimination du pregnandiol

. Sur les 8 courbes étudiées

- une seule est inférieure à la normale (45) malgré un traitement par la progestérone retard à raison de 500 mg par semaine, provoqué par une insuffisance de développement utérin.
- une courbe est dans les limites de la normale (51)
- 6 courbes sont supérieures à la normale :
 - = une (47) a été traitée par la progestérone retard, 500 mg tous les 5 jours depuis la 6ème semaine ; ce traitement était justifié par les antécédents et des métrorragies précoces.
 - = deux (48 - 52) se sont montrées normales jusqu'à la 11ème semaine puis supérieure à la normale (courbe 52 avec des taux de 114 mg à la 31ème semaine).
 - = trois (49 - 50 - 60), dont les premiers dosages ont été faits vers la 17-18ème semaine.

- #### . Sur les 5 courbes qui ont eu un ou plusieurs dosages avant la 13ème semaine, une seule a montré un déficit léger ; l'une d'entre elles était traitée (47) et les résultats des dosages de cette grossesse étaient supérieurs à la normale ; signalons que cette courbe a subi malgré le traitement une chute nette entre la 6ème et la 8ème semaine. C'est la seule observation que nous ayons de dosages très précoces (deux avant la 8ème semaine).

Note : nous rapprocherons ce type de courbe de celles rencontrées dans les avortements par aberrations chromosomiques où les premiers dosages peuvent être normaux ou déjà déficients ; ils décrivent ensuite une chute contre laquelle le traitement ne peut rien.

b) Courbes d'élimination des phénolstéroïdes

. Deux courbes sont supérieures à la normale :

- = une (47) est traitée d'emblée, en raison des antécédents et d'une petite métrorragie, avant le premier

- dosage, par de fortes doses d'éthinyl-oestradiol ($3 \times 500 \mu\text{g} / \text{j.}$)
- = une (49) non traitée, mais le premier dosage est fait à la 17ème semaine ; deux autres dosages faits à la 23ème et à la 33ème semaine confirmaient une élimination très élevée de pregnandiol.
 - . une courbe est normale mais le premier dosage ne fut fait qu'à la 18ème semaine (50).
 - . une courbe (48) montra au 1er dosage (9ème sem.) une insuffisance folliculinique modérée ; le traitement normalisa les taux d'élimination à partir de la 13ème semaine.
 - . 4 courbes furent constamment inférieures à la normale (45-51-52-60) :
 - = pour trois d'entre elles où les examens furent faits avant la 13ème semaine, on trouvait une insuffisance folliculinique sévère.
 - = une autre (45) n'eut son premier dosage qu'à la 19ème semaine, montra également une insuffisance oestrogénique sévère.

Nous constatons donc que dans les 5 cas que nous avons de dosages faits avant la 13ème semaine, 4 montraient une insuffisance plus ou moins sévère ; la 5ème était supérieure à la normale mais la malade était vigoureusement traitée par une association oestro-progestative.

c) Courbes d'élimination des 17 cétostéroïdes

Nous n'avons jamais relevé d'anomalie dans les taux d'élimination des 17 cétostéroïdes.

C - DISCUSSION

a) Circonstance et indications des dosages hormonaux

Nous avons des renseignements précis dans 5 cas :

- . 2 fois (49 - 60) il s'agissait de primipares âgées respectivement de 40 et 42 ans ; de plus il existait :

- = (49) une H.T.A. dès le début de la gestation
- = (60) des métrorragies avec polype endocervical
- . 1 fois (48) en raison d'un antécédent de fausse couche spontanée.
- . 2 fois (45 - 47) en raison des antécédents et de métrorragies précoces.
- = (45) : hémorragies pendant le premier mois et antécédent de mort in utero au 8ème mois d'une grossesse apparamment normale.
- = (47) : hémorragies pendant le premier mois et deux fausses couches spontanées dans les antécédents.

b) Modalités thérapeutiques

- . 2 ne reçurent aucun traitement (49 - 50) en raison de la normalité des résultats signalons que les premiers dosages avaient été demandés tardivement (6ème et 18ème semaine).
- . 4 reçurent un traitement :
 - = soit oestrogénique seul (distilbène ou éthynil-oestradiol) dans deux cas (48 - 60).
 - = soit association oestro-progestative de principe (47) ou de nécessité (45), comprenant éthynil-oestradiol et progestérone retard.
- . dans deux cas nous n'avons pas de renseignements précis sur les modalités thérapeutiques.

Les doses utilisées étaient adaptées à l'âge de la grossesse et aux résultats des dosages hormonaux.

La durée du traitement fut variable :

- = dans deux cas (45-47), le traitement fut poursuivi pendant toute la grossesse.
- = dans un cas il fut bref (48) - de la 10ème à la 13ème semaine en raison de la normalisation des résultats.
- = dans un autre cas (60), le traitement fut institué à la 15ème semaine et poursuivi jusqu'à la 20ème semaine ; à cette date, l'élimination des phénolstéroïdes était subnormale.

c) Comparaison des taux d'élimination des phénolstéroïdes et du pregnandiol

Voulant éviter ici la discussion concernant le mode d'action de la thérapeutique et son interférence dans le résultat des dosages hormonaux, nous avons éliminé l'observation n° 47.

Nous avons été frappés par la dissociation des résultats des dosages des phénolstéroïdes et du pregnandiol et ceci quel que soit l'âge de la grossesse ; en effet, sur les 4 observations où des dosages hormonaux furent pratiqués avant la 13ème semaine, nous constatons :

- . que l'élimination des phénolstéroïdes était :
 - = 1 fois à la limite inférieure de la normale
 - = 3 fois franchement insuffisants
- . alors que les taux de pregnandiol étaient :
 - = 3 fois normaux ou supérieurs à la normale
 - = 1 fois à la limite inférieure de la normale

Au cours de la grossesse, si l'on excepte deux cas sur lesquels nous reviendrons, tous les dosages de pregnandiol étaient supérieurs à la normale et le sont restés jusqu'à l'accouchement alors que les phénolstéroïdes ne faisaient que rejoindre les limites inférieures de la normale, spontanément ou sous l'effet d'un traitement oestrogénique.

Les deux cas mentionnés ci-dessus sont les seuls où une insuffisance oestro-progestative fut constatée ; le traitement fut sans effet sur les taux d'élimination des phénolstéroïdes qui restèrent très insuffisants.

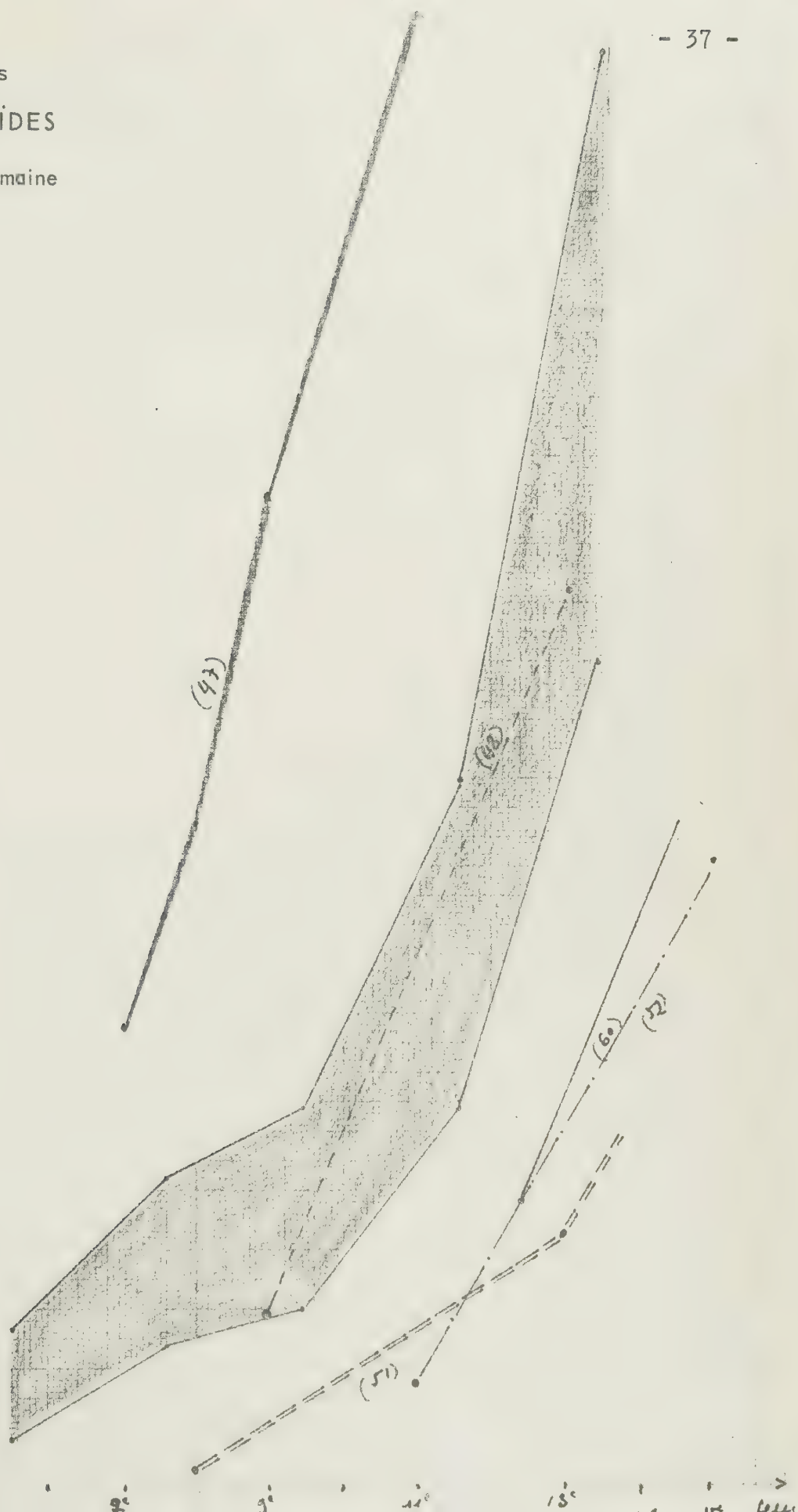
d) Résultats des dosages et date du premier examen

- Sur 4 courbes où le premier dosage fut demandé avant la 13ème semaine, aucune n'était strictement normale et l'anomalie portait essentiellement sur les phénolstéroïdes.
- Sur 3 courbes (45 - 49 - 50) demandées respectivement à la 19 - 18 et 17ème semaine, deux étaient normales, l'autre (45) montrait une insuffisance oestro-progestative.

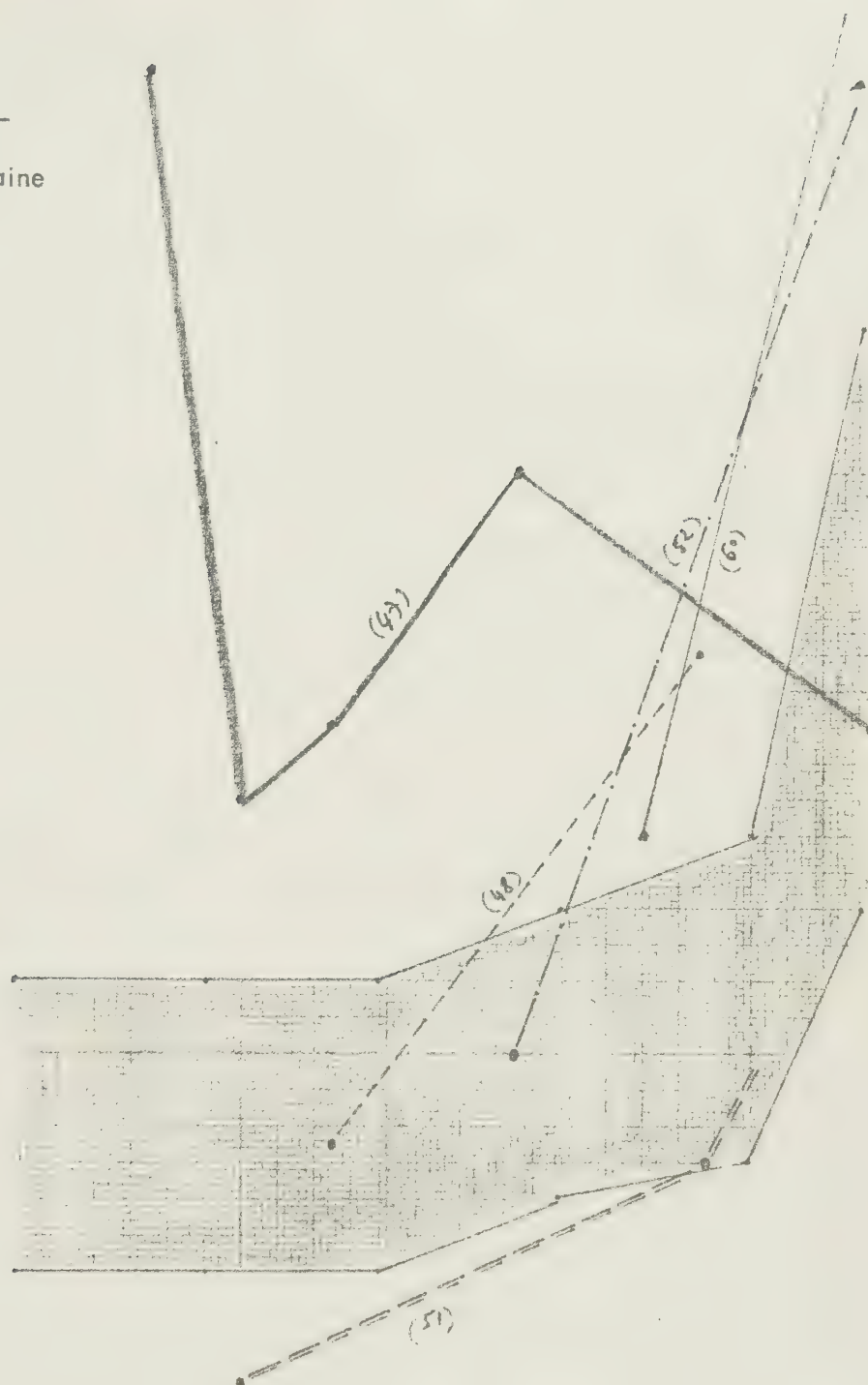
Cela souligne l'intérêt des dosages hormonaux précoces faits avant la 12ème semaine.

Nous reproduisons dans les deux schémas suivants les courbes des taux d'élimination précoces des phénolst. et du pregnandiol.

Elimination des
PHÉNOLSTÉROÏDES
avant la 15ème semaine



Elimination du
PREGNANDIOL
avant la 15ème semaine



e) Efficacité du traitement

Il est très difficile de juger de l'efficacité de la thérapeutique hormonale d'autant plus que dans les 3 observations où les premiers dosages furent tardifs, deux étaient normaux et l'on peut se demander à leur sujet s'ils l'avaient toujours été ou s'ils s'étaient spontanément normalisés.

Si l'on prend comme critère d'efficacité la normalisation des taux d'élimination des stéroïdes urinaires, on constate :

. que dans les deux cas où une insuffisance globale, oestro-progestative, fut constatée, le traitement fut peu ou pas efficace mais les grossesses ont continué d'évoluer jusqu'au terme.

. que dans les 3 cas d'insuffisance folliculinique isolée, le traitement a normalisé les dosages dans un délai proportionnel au degré de cette insuffisance.

Ces insuffisances hormonales n'ont pas semblé retentir sur le poids de l'enfant à la naissance ; nous en prenons comme exemple l'observation n° 45 où l'enfant né à terme pesait 3110 g. ; pendant toute la grossesse, on avait constaté une insuffisance oestro-progestative, malgré le traitement.

D - CONCLUSION

Il est impossible de conclure cette étude à partir d'un nombre aussi limité de cas et nous ne ferons que rapporter nos constatations.

L'étude de ces quelques courbes nous permet de confirmer une notion extrêmement importante et maintenant admise, c'est la grande valeur des dosages hormonaux précoces (et plus ils le sont mieux c'est).

Nous n'avons observé de chute de l'élimination stéroïdienne que dans un seul cas (47) ; elle ne portait que sur la pregnandiol qui restait très supérieur à la normale, les taux de phénolstéroïdes progressèrent régulièrement.

C'est enfin avec beaucoup de prudence que nous citons l'élimination à des taux élevés du pregnandiol ; cette dissociation oestro-progestative nous a cependant paru nette, mais elle semble en désaccord

avec les résultats des dosages faits dans d'autres gestations porteuses d'aberrations chromosomiques et évoluant près du terme.

Au total, nous retiendrons l'existence de dosages insuffisants avant la 12ème semaine et une dissociation oestroprogestative, le pregnandioli étant normal ou supérieur à la normale alors que les phénolstéroïdes sont bas ou à la limite inférieure de la normale.

Nous n'avons jamais rencontré de signes biologiques d'hyperandrogénie.

IIIc - RAPPORT DE 2 OBSERVATIONS NON TRISOMIQUES 21

Nous avons inséré dans cette étude deux observations qui ne sont pas celles de trisomie 21 ; l'une, aimablement confiée par le Dr DAFFOS est une trisomie D, l'autre, publiée par E. PAPIERNICK-BERKHAUER, est celle rarissime d'une triploïdie ayant évolué jusqu'au terme de la grossesse. Ces deux observations réalisent un tableau plus riche que la trisomie 21, intermédiaire entre celles-ci et les avortements par aberrations chromosomiques, mais les analogies constatées (dosages hormonaux, antécédents, métrorragies, etc...) nous ont paru justifier qu'on les rapporte ici.

Mme DEC... 27 ans 3ème geste 2ème pare

a) Antécédents

- Première grossesse ayant évolué normalement - accouchement normal le 2/1/64 avec théoriquement un retard de 10 jours. A la 29ème semaine, en raison d'une présentation basse et d'un col utérin court, un dosage est pratiqué : pregnandioli 42 mg

folliculine : 11.840 µg

- Deuxième grossesse - vue le 1/2/68 - les dernières règles sont du 3/1/68 ; l'ovulation, repérée sur une courbe ménothermique a eu lieu le 21/1/68.

Pas de métrorragie, l'utérus est gros comme un mois environ. La cliente est revue 21 jours plus tard : l'utérus n'a pas augmenté de volume - dosages du 26.2, au terme de 5 semaines : Pregnandioli : 2,5 mg - Folliculine : 25 μ g - 17 cétost. : 6,5 mg.

Le 11/3/68, fausse couche spontanée incomplète nécessitant un curetage qui ramène de nombreux fragments ovulaires.

b) La grossesse

Il s'agit donc de la 3ème gestation ; les dernières règles sont du 22/6/68.

Premier examen le 24/7/68 : l'utérus est augmenté de volume, diagnostic de grossesse probable - mise en route d'un traitement comprenant distilbène 5 et duphaston.

Dosages hormonaux le 29/7 :

Pregnandioli : 13 mg - Phenolst. : 130 μ g - 17 céto. : 7 mg.

En raison des antécédents, et malgré les dosages hormonaux, la malade reçoit : progestérone retard 125 mg tous les 5 jours - Distilbène 5, 1cp par jour.

Le 7/9/68, au terme de 2 mois, nous voyons la malade à son domicile pour colique utérine et petites métrorragies : l'utérus correspond à l'âge de la grossesse, le col est long et fermé. Il est alors prescrit : progestérone retard 250 mg tous les 5 jours

distilbène 5, 2 comprimés par jour

éthynil-oestradiol 500, 1 comprimé par jour.

Les dosages faits le 4/9/68 montrent : Pregnandioli 7 mg,

Folliculine : 90 μ g

A partir de cette date, la malade restera pratiquement couchée jusqu'à 7 mois et demi, en raison de contractions importantes au moindre mouvement.

Plusieurs dosages ont été pratiqués au cours de cette période :

TERME	PREGNANDIOL	PHENOLSTEROIDES
12 sem. 1/2	7 mg	330 g
14 sem.	11 mg	325 g
17 sem.	24 mg	2.370 g
20 sem.	25 mg	7.655 g
28 sem.	34 mg	17.325 g

La malade revue régulièrement à son domicile, est toujours couchée en raison de contractions douloureuses importantes et reçoit un traitement oestro-progestatif variant de 125 mg de progestérone retard et de 1/2 à 1 et demi comprimé d'éthynil-oestradiol 500 par jour.

A partir du 30/1/69, au terme de 6 mois et demi, le col est court mais fermé ; il existe une présentation céphalique basse.

L'accouchement se déclenche au terme de 8 mois et demi. Pendant cet accouchement, on perçoit à travers les membranes une perte de substance osseuse céphalique de 4 à 5 cm de diamètre. Naissance d'une fille pesant 2.650 g et présentant :

- . un gros bec de lièvre droit
- . une aplasie crânienne de 5 cm de diamètre sur les pariétaux et l'occipital avec aplasie du cuir chevelu ; le cerveau est recouvert par la dure-mère.
- . plusieurs doigts surnuméraires aux mains et aux pieds.
- . cyanose - il n'y a pas d'hypotonie.

Aucune réanimation n'est entreprise ; au bout de 2 à 3 minutes, l'enfant respire spontanément, devient rose et crie. Le lendemain, on arrive à lui faire boire de l'eau sucrée ; vers minuit, il présente un collapsus et meurt rapidement.

Le caryotype a montré qu'il s'agissait d'une trisomie D.

L'observation suivante est celle très exceptionnelle d'une gestation d'un enfant triploïde, allant à terme.

Il s'agit, en effet, de la gestation d'un enfant vivant in utero jusqu'au terme, avec des bruits du coeur à l'auscultation et des complexes foetaux à l'électrocardiographie foetale. La grossesse s'est prolongée 10 jours au delà du terme et l'enfant était mort-né à l'accouchement.

a) Antécédents

La mère était une 4ème geste de 24 ans, ayant eu une grossesse normale à 20 ans, avec un enfant normal de sexe féminin, puis ayant eu successivement 2 avortements spontanés au terme de 2 mois et demi. Son cycle était de 32 jours ; elle n'avait pris aucun contraceptif ; elle n'était pas capable de fixer le moment de la fécondation.

b) La grossesse

La particularité de cette grossesse est l'apparition, au terme de 2 mois, de métrorragies peu importantes ; cette menace d'avortement spontané avait été traitée vigoureusement par de la progestérone retard, du duphaston et des oestrogènes à des doses que nous n'avons pas pu établir complètement. Les dosages hormonaux faits tout au long de cette gestation avaient montré des taux très bas :

TERME EN SEMAINES DR.	8s.	13s	16s	19s	24s	26s	29s	32s
VOL.URIN. ml/24 h.	860	1070	920	950	920	600	890	710
CREATININE mg/24 h.	1,09	1,02	1,15	1,20	1,04	0,70	0,84	
PREGNANDIOL ng/24 h.	8,5	8	7,5	13,5	19	13,5	16	15
FOLLICULINE g/24 h.	105	215	560	1665	2500	1950	1520	1650

Nous avons pris en charge cette patiente à 7 mois de gestation ; le foetus était vivant, la hauteur utérine notoirement insuffisante et les dosages hormonaux pratiqués dans le service montraient des taux très faibles de pregnandioli et surtout d'oestrogènes. Les bruits du coeur

disparurent deux jours avant l'accouchement qui survint 10 jours au delà du terme : l'enfant était mort et macéré et présentait des malformations multiples. Le placenta était normal d'aspect, pesant 260 g, le cordon n'avait que deux vaisseaux à la section.

Un fragment de peau a été adressé à Mme le Dr BOUE et après culture rendue difficile par l'état de macération et un retard à l'envoi, le Dr BOUE a trouvé une triploïdie dans toutes les cellules examinées sans que le caryotype puisse être établi complètement pour la désignation des chromosomes sexuels.

La mère a été suivie depuis à la consultation du service : elle a présenté un nouvel avortement avec un fœtus ayant 46 chromosomes XY - la gestation suivante s'est terminée par un avortement molaire de formule 46 XX

Contrairement à ce que nous avons nous-mêmes constaté, ces deux observations montrent des grossesses franchement pathologiques ; par contre, nous y trouvons deux ordres d'analogies :

- des antécédents chargés (F.C.S. - mort in utero)
 - l'insuffisance hormonale, surtout marquée pour les oestrogènes.
-

IV - SYNTHESE ET ANALYSE DES 56 OBSERVATIONS

Des 44 observations primitivement retenues au centre de Cholet, nous avons dû en éliminer deux : il s'agissait d'enfants étiquetés mongoliens mais dont l'étude ultérieure du caryotype a montré que l'un était normal et que l'autre présentait une mosaïque XO-XXY.

Des 17 observations recueillies dans le service de Mr le Pr MERGER ou fournies par des confrères, 3 ne contenaient pas suffisamment de renseignements pour être utilisées dans cette étude (50 - 51 - 52).

Pour la commodité de l'exposé nous avons divisé ce chapitre en plusieurs rubriques.

A - ETUDE DES GROSSESSES ET DES ACCOUCHEMENTS

- a) tableau récapitulatif
- b) déroulement des grossesses
- c) modalités et termes des accouchements
- d) enfant trisomique 21 à la naissance

B - ETUDE DES ANTECEDENTS ET PARITE

- a) tableau récapitulatif
- b) analyse
 - antécédents
 - parité
 - âge des parents
- c) chronologie des grossesses normales et de la trisomie 21.

C - FAUSSES COUCHES SPONTANÉES ET TRISOMIE 21

- a) tableaux récapitulatifs
- b) fréquence des fausses couches spontanées
- c) rapports chronologiques F.C.S. - Trisomie 21
- d) nombre de grossesses entre F.C.S. et la Trisomie 21
- e) déroulement des grossesses chez les femmes ayant fait des F.C.S.
- f) antécédents des femmes ayant fait des F.C.S.

D - ENQUETE FAMILIALE

- a) étude de la fratrie
- b) étude familiale

A - ETUDE DES GROSSESSES ET DES ACCOUCHEMENTS

- a) Tableau récapitulatif cf.
- b) Déroulement des grossesses

Aucune manifestation pathologique n'est apparue avec une certaine constance :

- . les hémorragies - elles ont été retrouvées 7 fois :
 - = dans deux cas, elles étaient tardives (6ème - 7ème mois) et étaient liées à une cause précise :
 - (58) cervicite et épithélioma in situ
 - (60) polype endocervical nécrosé
 - = une fois (47) elles sont apparues très tôt, lors du premier mois et ont persisté, quelques jours, malgré un traitement hormonal massif.
 - = dans les 4 autres cas, elles furent brèves - 48 heures au maximum - et disparurent spontanément ; leurs dates d'apparition étaient celles où ces femmes auraient dû avoir leurs règles (1 - 14 - 27 - 36).

1 - TABLEAU RECAPITULATIF

Observ.	GROSSESSE				ACCOUCHEMENT		ENFANT TRISOMIQUE			
	S. F.	Hémorragies	Divers	Vit. foetale	Mode	Terme	Poids	Réanimat.	Sexe	Caryotype
1	-	⊕ 1er mois	-	< N	S	Préma	2,750g	-	M	47 XY 21+
2	-	-	-	N	S	T	3,750g	-	F	47 XX 21+
3	-	-	-	N	S	T	4,100g	-	M	47 XY 21+
4	-	-	-	< N	S	T	2,750g	02 / 24 h.	M	47 XY 21+
5	-	-	-	N	S	T	3,000g		M	47 XY 21+
6	-	-	-	N	S	T	2,450g		M	47 XY 21+
7	-	-	-	N	S	T	2,500g		M	47 XY 21+
8	-	-	-	N	S	T	3,000g		F	47 XX 21+
9	-	-	-	N	S	T	3,500g		F	47 XX 21+
10	-	-	hydramnios	< N	S	T ?	2,500g	-	M	47 XY 21+
11	-	-	-	N	S	T	2,800g	-	M	47 XY 21+
12	-	-	-	N	Forceps	T	3,000g	-	M	47 XY 21+
13	-	-	-	N	S	T	3,500g	+ ? / 24 h.	F	47 XX 21+
14	-	⊕ 2 ^e mois	-	< N	S	Préma	2,600g	-	M	Transloc. G ~ D
15	asthénie	-	-	N	S	T	3,000g	-	F	47 XX 21+
16	-	-	-	< N	S	Préma	2,100g	-	F	47 XX 21+
18	-	-	-	N	S	T	3,500g	+ 15'	M	47 XY 21+
19	-	-	-	N	S	Préma	2,100g	hospit./2 mois	F	47 XX 21+
20	digestifs	-	-	N	Forceps	T	4,500g	-	F	47 XX 21+ + 16
21	-	-	-	N	S	T	3,500g	-	F	47 XX 21+
22	-	-	-	N	S	T	3,000g	-	F	47 XX 21+
23	-	-	-	< N	S	T	3,000g	⊕ / 1 heure	F	47 XX 21+
25	-	-	-	N	S	Préma	2,250g	-	F	47 XX 21+
26	-	-	-	N	S	T	3,990g	-	F	47 XX 21+
27	-	⊕ 2 ^e mois	-	N	Césarienne	T	3,000g	-	M	
28	asthénie ++	-	-	< N	S	T	3,000g	-	F	
29	-	-	-	< N	S	T	3,000g	⊕ / 30'	M	47 XY 21+
30	-	-	-	< N	S	T	3,750g	⊕ / 15'	F	47 XX 21+
31	asthénie ++	-	oligoamnios	N	S	T	4,000g	-	M	47 XY 21+
32	-	-	-	N	S	T	3,000g	-	M	47 XY 21+
33	-	-	-	N	S	T	3,500g	-	F	47 XX 21+
34	asthénie	-	hydramnios	N	S	T	4,250g	⊕ / 1 heure	M	47 XY 21+
35	-	-	-	N	S	T	4,500g	-	F	47 XX 21+
36	asthénie	⊕ 2 ^e mois	-	< N	S	T	3,000g	-	M	47 XY 21+
37	-	-	-	< N	S	T	3,000g	+ / 15' hospit.	F	47 XX 21+
38	-	-	-	N	S	Préma	2,500g	-	M	47 XY 21+
39	-	-	oligoamnios	N	S	Préma	2,250g	⊕ / 2 heures	F	47 XX 21+
40	-	-	-	N	S	Préma	2,000g	-	M	
41	asthénie	-	-	N	S	T	3,750g	-	F	47 XX 21+

Observ.	GROSSESSE				ACCOUCHEMENT		ENFANT TRISOMIQUE			
	S. F.	Hémorragies	Divers	Vit. foetale	Mode	Terme	Poids	Réanimat.	Sexe	Caryotype
42	-	-	-	N	Forceps	T	3,250g	-	F	
43	asthénie	-		N	S	T	2,500g	-	M	47 XY 21+
44	-	-		N	S	T	3,000g	-	M	47 XY 21+
45	-	-		<N↓oestriol	Césarienne	T	3,110g	-	F	Transloc. G ~ D
46	Gémellaire				S	Préma 7m/4	1,860g	hospit./2 mois	M	47 XY 21+
47	-	⊕	H. T. A.		S	T	?		M	-
48	digestifs	-			S	Préma	2,500g	?	M	-
49	-	-	H. T. A.		Forceps	T	3,130g	?	M	-
53	Rupture spontanée de la P d E à 6 mois				S	Préma	1,080g	02/15' Dcd	M	-
54	-	-			S	T	3,680g	02/35' Dcd	M	-
55	-	-			S	T	3,550g	-	M	47 XY 21+
56	-	-			S	Préma	2,630g	-	M	47 XY 21+
57	-	-			S	Préma	2,900g	+ ?	M	-
58	-	⊕	Epithélioma in situ		S	Préma	2,900g	-	M	-
59	-	-	-		S	T	3,550g	-	M	Transloc. G ~ G
60	-	⊕	Polype endocervical		S	Préma	2,980g	-	M	47 XY 21+
61	-	-	-		S	T	3,070g	hospitalis. Dcd 9 mois	M	-

. les troubles subjectifs ne sont pas susceptibles de retenir l'attention : l'asthénie, signalée 7 fois, était le fait de grandes multipares ou de femmes ayant fait une fausse couche spontanée peu de temps avant cette grossesse ; cette asthénie n'obligea jamais la femme à s'aliter. Les troubles digestifs ne furent pas plus fréquents que dans une grossesse normale.

. l'hypertension artérielle a été notée deux fois (47 - 49) ; elle était modérée mais résista au traitement jusqu'à la fin de la grossesse. Les femmes étaient âgées de 32 et 42 ans, sans antécédent, il n'y avait ni oedème ni albuminurie.

. l'étude de la vitalité foetale et du développement utérin ne permet aucune conclusion. Le caractère très subjectif de la perception des mouvements foetaux rend ces renseignements très sujets à caution ; cependant 12 fois une perception moindre des mouvements actifs fut signalée spontanément par la mère ; le poids moyen des enfants de ces femmes était inférieur à la moyenne globale, alors qu'il n'y avait que trois prématurés.

Poids moyen pour l'ensemble de l'étude : 3.300 g

" " dans ces 12 cas : 2.850 g

. Signalons enfin que nous avons eu une observation de grossesse gémellaire (46) et une de rupture spontanée de la poche des eaux à 6 mois (53) ; cette dernière avait des antécédents chargés : 3 fausses couches spontanées et un enfant mort in utero à 7 mois.

c) Modalités et termes des accouchements

Ils ne présentent aucune particularité :

- 50 accouchements spontanés
- 4 forceps
- 2 opérations césariennes ; nous n'avons pas de renseignement précis concernant l'indication que dans un cas (45), il s'agissait du sauvetage d'un enfant précieux qui présentait, en fin de grossesse, des signes de souffrance (diminution des mouvements actifs, chute du taux d'oestriol).

Terme de l'accouchement :

- 40 fois à terme

- 15 fois l'accouchement eut lieu prématurément :

= dans deux cas il s'agissait de grands prématurés (46) :
grossesse gémellaire interrompue à 7 mois 1/4 ; (53) :
rupture spontanée de la poche des eaux à 6 mois.

= dans tous les autres cas, l'accouchement se produisit à
partir du début du 9ème mois.

- 1 fois le terme aurait été dépassé.

d) Enfant trisomique 21 à la naissance

. Poids

= le poids moyen des enfants trisomiques 21 nés à terme
est de 3.300 g, les extrêmes étant 2.450 g (6) et
4.500 g (20-35) :

N° 6 : cette femme eut ultérieurement 2 enfants pesant
3 kgs à la naissance, normaux.

N° 20 : eut une fille 2 ans plus tard, pesant 4.200 g,
normale et bien portante ; il n'y avait pas de
diabète ni d'obésité dans la famille.

N° 35 : 2 ans avant cette femme avait eu une fille
pesant 5.000 g, décédée à la naissance ; pas de
diabète dans la famille, obésité maternelle.

= le poids moyen des enfants prématurés semble égal à
celui de tout enfant à prématurité égale.

- entre 8 mois et 8 mois 1/2 : 2.500 g.

- 7 mois 1/4 (jumeau) : 1860 g. (46)

- 6 mois : 1080 g. (53)

. Etat des enfants à la naissance et réanimation

= les 42 enfants des centres de Cholet sont bien entendu
tous vivants.

- 1 enfant était porteur d'une malformation associée :
bec de lièvre et division palatine (20) ; signalons
que l'étude du caryotype de cet enfant montra, outre

une trisomie 21 libre, une anomalie de la 16ème paire de chromosomes.

- 10 d'entre eux nécessitèrent des soins à la naissance.

Réanimation simple dans 8 cas : brève dans 6 cas (18-23-29-30-34-39), durant 24 heures dans deux cas (4-13).

Hospitalisation dans deux cas : après échec de la réanimation (37) l'enfant est hospitalisé 1 mois ; du fait de la prématurité, une fois (19) hospitalisation de 2 mois.

= sur les 14 observations provenant de l'hôpital St. Antoine, service du Pr MERGER :

- 3 enfants sont décédés :

l'un était prématuré de 6 mois, né en état de mort apparente, n'eut que quelques battements cardiaques et décéda au bout de 15 minutes.

l'autre décéda au bout de 35 minutes de réanimation ; l'autopsie montra une atelectasie massive des deux poumons et des reins polykystiques (54).

le troisième était porteur d'une malformation cardiaque et décéda à l'âge de 9 mois.

- un enfant prématuré pesant 1360 g (jumeau - 46) fut hospitalisé deux mois.

- les autres enfants avaient un test d'Apgar normal et ne nécessitèrent pas de soins particuliers.

. sex ratio

sur 56 enfants : 34 garçons
22 filles

. caryotypes

44 enfants ont eu un contrôle caryotypique ; ils se répartissent de la façon suivante :

41 trisomies libres de formule 47 XX ou XY 21+ parmi celles-ci s'ajoutait dans le cas n° 20 une anomalie de la 16ème paire de chromosomes ; sur le plan clinique,

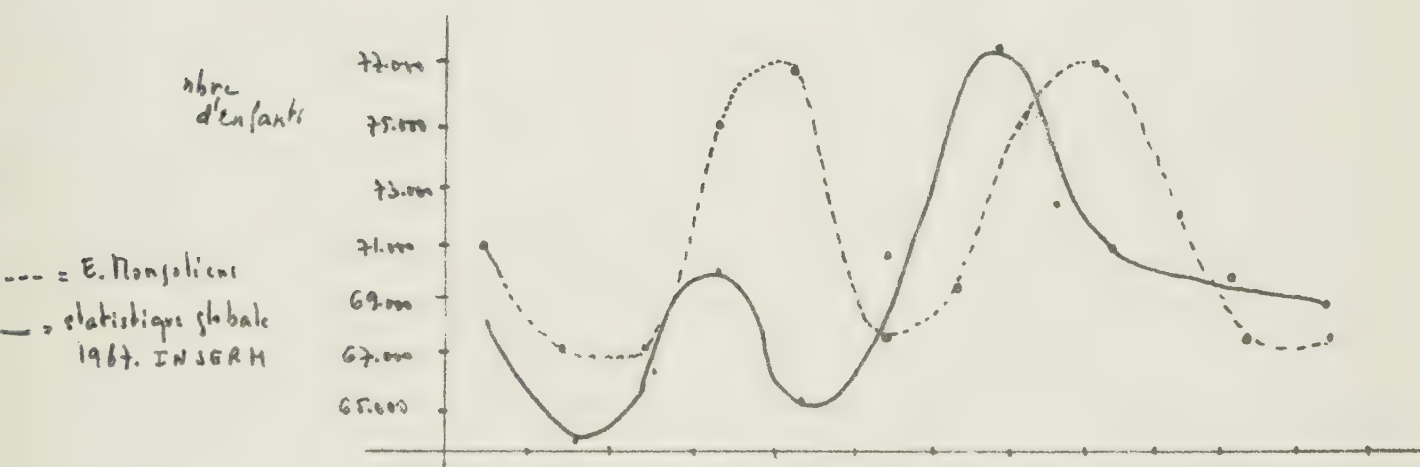
aux stigmates liés à la trisomie 21, on trouvait un bec de lièvre et une division palatine.

3 trisomies 21 par translocation : 2 fois il s'agissait d'une translocation G D (14-45) ; une fois une translocation G G .

. variations saisonnières et dates de conception

Nous reproduisons dans le tableau ci-dessous la répartition des dates de conception au cours de l'année, à partir de 59 cas.

Nous constatons que sur ces 59 cas, 37 ont été conçus entre avril et septembre dont 30 en avril-mai et août-septembre, 22 entre octobre et mars.



B - ETUDE DES ANTECEDENTS ET DE LA PARITE

a - Tableau récapitulatif

Observations	ANTECEDENTS				Cycles	Parité	Age à la naissance de l'enfant	
	Médicaux	Chirurgicaux	Puberté	Gynécologiques			MERE	PERE
1	-	appendic./18a	11.5 ans	-	28 j	2	26 ans	28 ans
2	-	-	14	-	28 j	6	35 -	35 -
3	-	-	14	-	28	3	42 -	39 -
4	-	appendic./14a	15	cycles longs et $\frac{1}{2}$	30-40	6	31	33
5	cystite	-	?	-	29	5	43	43
6	colite	pton. rénale	13	Aménorrhée	27	3	32	35
7	-	-	13	-	28	6	42	43
8	primo φ /20a	-	15.5	-	29	3	43	49
9	-	appendic.	14	-	28	11	40	51
10	-	-	13	-	28	4	44	46
11	-	-	11	-	28	5	39	50
12	-	-	14	-	28	4	40	42
13	-	-	15	Salpingite	28	6	28	36
14	-	-	14	-	28	9	29	33
15	-	rétroversion ut.	11	-	28	2	28	28
16	-	-	15	-	28	3	27	24
18	-	-	14	-	28	8	36	38
19	-	-	14	-	28	4	24	30
20	cystite	-	15.5	cycles longs	30-31 j	2	25	27
21	-	-	14	-	28	4	30	30
22	-	appendic.	12	Aménorrhée	28	7	42	45
23	-	-	14	-	25	3	42	42
25	-	-	14	-	28	8	33	36
26	-	-	14	-	28	6	18	25
27	-	-	14	-	27	2	37	39
28	typhoïde grippe	-	13	-	28	8	35	44
29	-	-	13	-	28	7	43	40
30	-	-	16	cycles longs et $\frac{1}{2}$	45-60 j	9	26	30

Observations	ANTECEDENTS				Cycles	Parité	Age à la naissance de l'enfant	
	Médicaux	Chirurgicaux	Puberté	Gynécologiques			MERE	PERE
31	-		12 ans	-	28 j	5	35 ans	42 ans
32	-		13 -	cycles courts et $\neq$	18-25 j	2	39 -	37 -
33	-		14 -	-	26	4	33 -	36 -
34	Tr. digestifs	Appendic.	13	-	28	11	40	42
35	-	Appendic.	14	-	28	2	26	27
36	-	-	12	-	28	2	21	20
37	∅ pulmon.	-	12	-	28	12	33	35
38	-	-	11.5	-	28	6	38	42
39	-	-	15	-	28	4	44	52
40	-	-	14.5	-	28	3	30	37
41	-	-	13	Aménorrhée /20ans /1 an	28	4	41	40
42	-	-	16	Aménorrhée /18ans /1 an	28	2	35	36
43	-	-	13	-	28	10	37	53
44	-	-	13	-	28	5	41	31
45	-	Appendic.	12	annexite	28	2	27	27
46	-	-	12	-	Δ	2	34	43
47	asthme hépatite	Appendic.	13	-	28-32	1	32	36
48	-	-	?	-	?	2	29	?
49	-	-	?	-	?	1	42	?
53	-	-	13	-	24	2	42	?
54	-	-	16	-	28	1	20	?
55	-	Appendic.	13	cycles longs et $\neq$	30-45 j	8	42	?
56	-	Appendic.	13	-	28	2	26	?
57	-	Appendic.	14	-	30	6	32	?
58	-	-	12	-	28-30	9	44	?
59	-	Appendic.	13	-	28	2	40	?
60	-	-	14	-	28	1	40	67
61	-	Appendic.	13	-	28	3	29	25

b) Analyse

. les antécédents

= médicaux : ils sont très variables et ont été signalés 8 fois, se répartissant en :

- cystite - deux fois (5 - 20)
- troubles digestifs banaux 2 fois (6 - 34)
- affection grippale lors de l'épidémie de 1959 - 1 fois - contractée trois mois avant la conception de l'enfant trisomique.
- 1 cas d'asthme et d'hépatite de l'enfance
- primo-infection tuberculeuse - 2 fois - pendant l'enfance.

Nous n'avons jamais constaté d'hépatite récente ni aucune pathologie thyroïdienne ou diabétique ; nous n'avons jamais trouvé de stigmata clinique d'androgénie chez les mères d'enfants mongoliens.

= chirurgicaux

- 13 femmes sur 56 furent opérées de l'appendicite, avec une répartition inégale selon les populations étudiées : 7 sur 14 en milieu "Parisien", 6 sur 42 en milieu rural.
- 1 patiente fut opérée d'une rétroversion utérine ; cette intervention eut lieu 1 an après une fausse couche spontanée et l'enfant trisomique est né trois ans plus tard.
- une femme fut opérée d'une ptose rénale.

= puberté

L'âge d'apparition des premières règles se situe entre 11 et 16 ans avec une moyenne de 13,4 ans.

= gynécologiques

- salpingites et annexites : 2 cas (13-15) traités médicalement.
- aménorrhée - 4 cas

3 d'entre elles (6-22-42) étaient post-émotionnelles et ont guéri spontanément en quelques mois pour 6 et 22 et en un an pour le cas 42. Elles étaient toutes survenues entre 18 et 20 ans, séparées de 12 ans et plus de la grossesse trisomique.

- anomalies des cycles :

4 fois ils étaient longs et irréguliers :

obs. n° 4, 30 à 40 jours

obs. n° 20, 60 à 90 jours ; après le mariage 32 à 35 j.

obs. n° 30, 60 à 90 jours, la durée des trois derniers cycles précédant la grossesse fut de 45 à 60 jours.

obs. n° 55, 30 à 45 jours.

1 fois il était court et irrégulier, compris entre 18 et 25 jours.

Dans tous les autres cas, les cycles étaient réguliers, entre 26 et 29 jours.

. parité

La parité globale moyenne pour l'ensemble des populations étudiées est de 4,6, avec une répartition inégale : 5,1 à Cholet et 3 à Paris.

Nous étudierons plus loin les problèmes posés par les fausses couches spontanées.

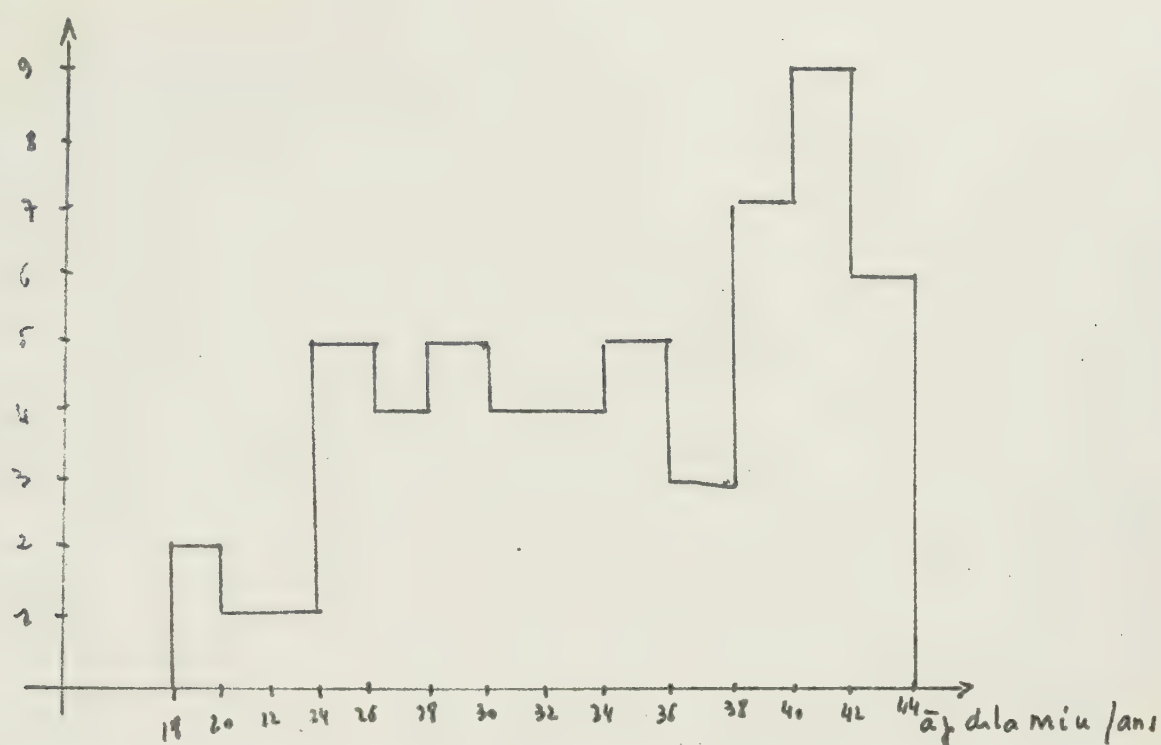
. âge des parents à la naissance de l'enfant trisomique

= âge de la mère

Pour l'ensemble de l'étude, l'âge moyen des mères à la naissance de l'enfant est de 34,7 ans ; les deux milieux étudiés donnent sensiblement le même résultat : Cholet 34,5 Paris 34,8.

La mère la plus jeune avait 18 ans (26), la plus âgée 44 ans (3 cas : 10-39-58).

La répartition se faisait comme l'indique le schéma ci-dessous.

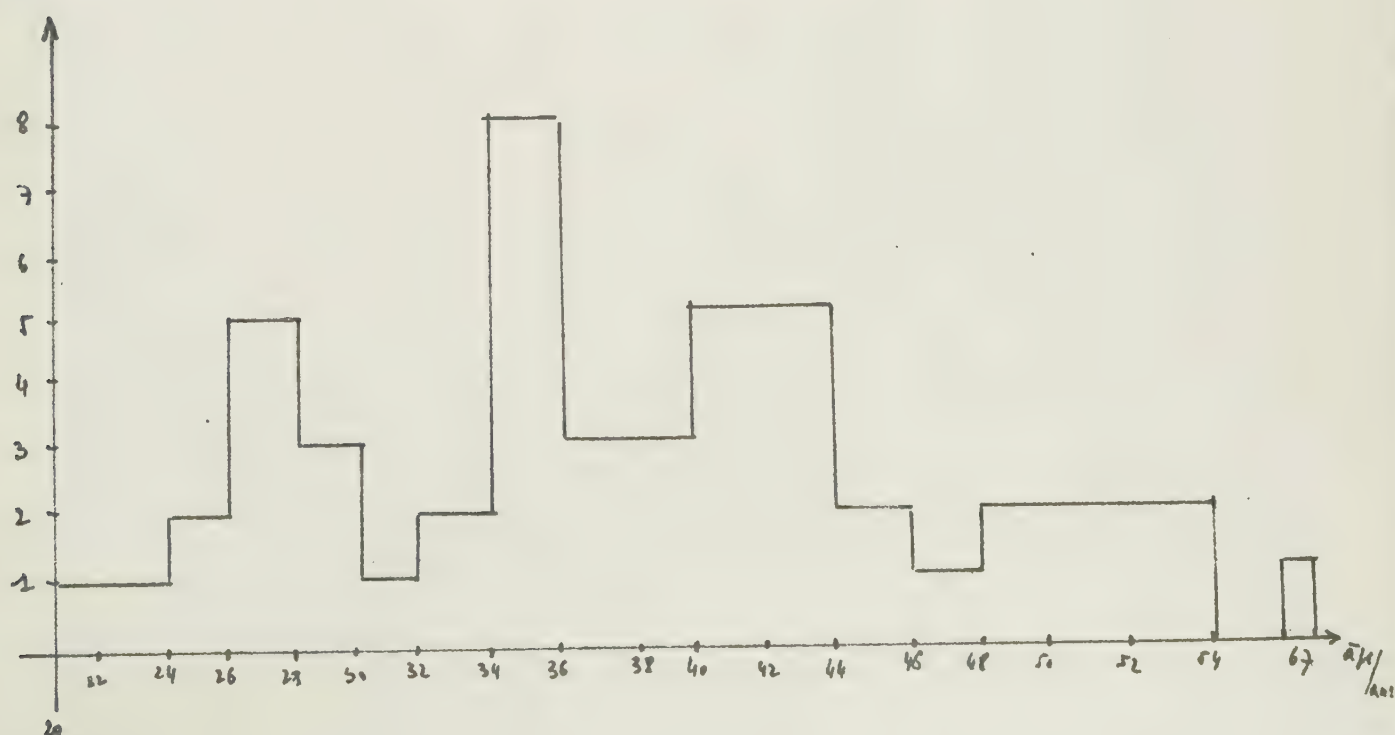


Nous voyons d'après cette courbe que 5 mongoliens sur 6 sont nés d'une mère ayant plus de trente ans.

= âge du père : il est légèrement supérieur à celui de la mère ; l'âge moyen est de 37,7 ans. Le plus jeune avait 20 ans (36), le plus âgé 67 ans (60).

La répartition se faisait comme l'indique le schéma ci-dessous.

âge du père



c) Chronologie des grossesses normales et de la trisomie 21

Nous avons analysé à quel rythme se succédaient les grossesses normales afin de préciser si la trisomie 21 apparaissait dans les mêmes délais. Pour cela, nous avons éliminé les observations comportant des antécédents de F.C.S. et celles où la trisomie était 1ère ou 2ème (la trisomie était 2ème dans un cas, l'écart était de 17 ans). Il restait 16 dossiers répondant aux normes ainsi fixées ; nous donnons les résultats dans le tableau ci-dessous.

Obs. n°	Nbre de grossesses antérieures	Délai en années	Intervalle libre	Délai entre la dern. G. et Tr.21
7	5	15	3 ans	4 ans 1/2
8	2	2	1 an	7 ans
9	10	16	1 an 1/2	4 ans
11	4	6	1 an 1/2	5 ans
13	4	4	1 an	1 an
14	5	7	1 an 1/2	1 an
21	2	2	1 an	1 an 1/2
23	2	2	1 an	8 ans
25	7	14	2 ans	2 ans
26	6	6	1 an	2 ans
31	3	2 1/2	10 mois	4 ans
37	8	11	16 mois	1 an 1/2
39	3	10	3 ans 1/2	13 ans
41	2	4	2 ans	6 ans
43	8	12	18 mois	11 mois
44	4	4	1 an	2 ans 1/2

Nous voyons à partir de ces 16 cas où le nombre moyen de gestations avant la trisomie est de 4,7 :

- que les grossesses se succèdent tous les 18 mois.
- que la trisomie 21 apparaît après un délai sensiblement supérieur : 3,3 ans.

C - FAUSSES COUCHES SPONTANÉES ET TRISOMIE 21

Cette partie du travail est consacrée à l'étude des fausses couches spontanées qui ont pu survenir au cours de la vie obstétricale des mères de mongoliens et leurs rapports avec la grossesse trisomique. Nous donnons les résultats de cette enquête dans les deux tableaux ci-dessous.

a) Tableaux récapitulatifsa) Rapports Fausses couches spontanées - Trisomie 21

DOSSIER	FAUSSES COUCHES SPONTANÉES				TRISOMIE 21		INTERVALLE	
	Nom- bre	Age	Rang	Age maternel	Age maternel	Rang	Années	Nombre de grossesses
1	-	-	-	-	26 ans	1er	-	-
2	1	1 m.	1er	21 ans	35 ans	5°	14 ans	4
3	2	3 m. 4 m.	3° 4°	43-45 ans	42 ans	2°	1 an	0
4	1	2 m. $\frac{1}{2}$	3°	25 ans	31 ans	6°	6 ans	3
5	2	3 m.	5° 6°	41-42 ans	43 ans	7°	1 an	0
6	0	-	-	-	32 ans	1°	-	-
7	-	-	-	-	42 ans	6°	-	-
8	-	-	-	-	43 ans	3°	-	-
9	-	-	-	-	40 ans	11°	-	-
10	3	3 m. 1 m. 3 m.	1° 2° 4°	41-43-44	44 ans	3°	1 an	0
11	0	-	-	-	39 ans	5°	-	-
12	3	2 m. 3 m. 4 m.	4° 5° 6°	34-34-35	40 ans	7°	5 ans	0
13	1	5 m.	6°	30	28 ans	5°	2 ans	0
14	-	-	-	-	29 ans	6°	-	-
15	1	3 m.	1°	25 ans	28 ans	2°	3 ans	0
16	-	-	-	-	27 ans	1°	-	-
18	1	2 m.	1°	21 ans	36 ans	9°	15 ans	7
19	-	-	-	-	24 ans	1°	-	-
20	-	-	-	-	25 ans	1°	-	-
21	-	-	-	-	30 ans	3°	-	-
22	1	2 m.	2°	24 ans	42 ans	8°	18 ans	5
23	-	-	-	-	42 ans	3°	-	-
25	-	-	-	-	33 ans	8°	-	-
26	-	-	-	-	18 ans	1°	-	-

DOSSIERS FAUSSES COUCHES SPONTANÉES					TRISOMIE 21		INTERVALLE	
	Nom- bre	Age	Rang	Age maternel	Age maternel	Rang	Années	Nombre de grossesses
27	1	3 m.	2°	29 ans	37 ans	3°	8 ans	0
28	1	4 m.	9°	40 ans	35 ans	7°	5 ans	1
29	2	3 m. 2 m.	6°8°	38-41 ans	43 ans	9°	2 ans	0
30	-	-	-	-	26 ans	5°	-	-
31	1	1 m. $\frac{1}{2}$	6°	41 ans	35 ans	4°	6 ans	1
32	-	-	-	-	39 ans	2°	-	-
33	2	1 m. $\frac{1}{2}$ 1 m.	2°6°	23-38 ans	33 ans	5°	5 ans	0
34	1	5 m. $\frac{1}{2}$	3°	23 ans	40 ans	10°	17 ans	6
35	-	-	-	-	26 ans	2°	-	-
36	-	-	-	-	21 ans	1°	-	-
37	-	-	-	-	33 ans	9°	-	-
38	1	4 m.	6°	37 ans	38 ans	7°	1	0
39	-	-	-	-	44 ans	4°	-	-
40	-	-	-	-	30 ans	2°	-	-
41	-	-	-	-	41 ans	4°	-	-
42	1	1 m. $\frac{1}{2}$	2°	33 ans	35 ans	3°	2 ans	0
43	1	2 m.	11°	38 ans	37 ans	10°	1 an	0
44	1	4 m.	6°	45 ans	41 ans	5°	4 ans	0
45	-	-	-	-	27 ans	2°	-	-
46	1	1 m. $\frac{1}{2}$	2°	33 ans	34 ans	3°	1 an	0
47	2	2 m.	1°2°	31-31 ans $\frac{1}{2}$	32 ans	3°	6 mois	0
48	1	?	1°	28 ans	29 ans	2°	1 an	0
49	-	-	-	-	42 ans	1°	-	-
53	3	3 m. 2 m. 2 m.	1°2°4°	20-?-40	42 ans	5°	2 ans	0
54	-	-	-	-	20 ans	1°	-	-
55	1	3 m.	7°	38 ans	42 ans	9°	4 ans	1 (Gémel- laire)
56	-	-	-	-	26 ans	2°	-	-
57	F.C. post. traumatique 4 mois				32 ans	7°	-	-
58	-	-	-	-	44 ans	9°	-	-
59	-	-	-	-	40 ans	2°	-	-
60	-	-	-	-	40 ans	1°	-	-
61	-	-	-	-	29 ans	2°	-	-

b) Bilan obstétrical des 25 observations ayant fait 1 ou plusieurs Fausses couches spontanées.

Dossiers	Parité	TRISOMIE 21		F.C.S.		GROSSESSES Av ^t T.21			GROSSESSES Après T. 21	
		Age maternel	Rang	Nombre	Av ^t	Apr.	Nombre	Résultat	Nombre	Résultat
2	6	35 ans	5°	1	+		3	N	1	N
3	3	42 ans	2°	2		++	1	N	1	N
4	6	31 ans	6°	1	+		4	N	3	N
5	5	43 ans	7°	2	++		4	N	0	-
10	4	44 ans	3°	3	++	+	0	-	3	N
12	4	40 ans	7°	3	++ +		3	N	0	-
13	6	28 ans	5°	1		+	4	N	0	-
15	2	28 ans	2°	1	+		0	-	1	Métrorra- gies N
18	8	36 ans	9°	1	+		7	N	0	-
22	7	42 ans	8°	1	+		6	N	0	-
27	2	37 ans	3°	1	+		1	N	0	-
28	8	35 ans	7°	1		+	6	N	0	-
29	7	43 ans	9°	2	++		6	N	0	-
31	5	35 ans	4°	1		+	3	N	0	-
33	4	33 ans	5°	2	+	+	3	N	0	-
34	10	40 ans	10°	1	+		8	N	1	N
38	6	38 ans	7°	1	+		5	N	0	-
42	2	35 ans	3°	1	+		1	N	0	-
43	10	37 ans	10°	1		+	9	N	0	-
44	5	41 ans	5°	1		+	4	N	0	-
46	2	34 ans	3°	1	+		1	mort-né macéré	0	-
47	1	32 ans	3°	2	++		0	-	0	-
48	2	29 ans	2°	1	+		0	-	1	N
53	2	42 ans	5°	3	++ +		1	mort in utero 7° mois	0	-
55	8	42 ans	9°	1	+		7	N (1 Gémel- laire)	0	-

b) Fréquence des fausses couches spontanées

. Fréquence globale : elle nous est apparue extrêmement importante ; sur 56 dossiers, 25 femmes avaient fait 1,2 ou 3 fausses couches, sans différence notoire entre les deux milieux étudiés.

Cholet : 20 cas de F.C.S. sur 44.

Paris : 5 cas de F.C.S. sur 13 - nous avons éliminé de cette série une F.C.S. de 4 mois survenue dans les jours suivant un accident de la voie publique (57).

. Répartition

parmi ces 25 femmes :

- 17 avaient fait 1 F.C.S.
- 5 " " 2 "
- 3 " " 3 "

. Fréquence des F.C.S. en fonction du nombre de gestation

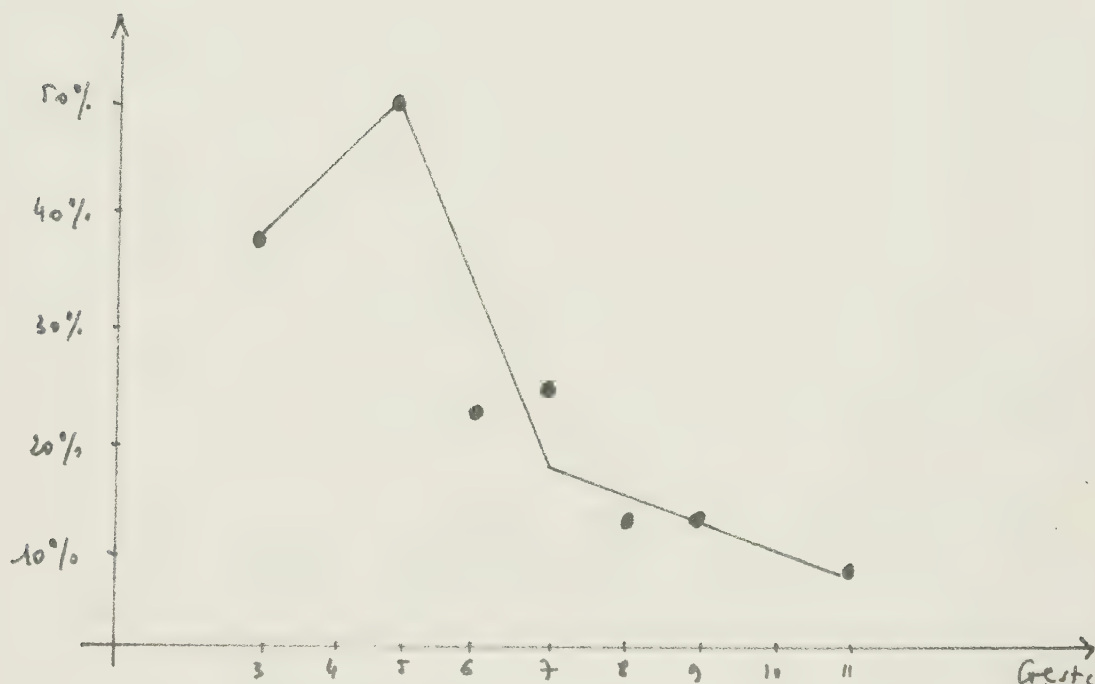
de façon globale, nous constatons que sur 161 gestations, 36 ont abouti à une fausse couche spontanée, soit une proportion de 22,3 %.

le nombre de gestations moyen étant très élevé : 6,1 nous avons voulu voir si le nombre de F.C.S. augmentait proportionnellement à celui des gestations ; nous donnons les résultats dans le tableau suivant.

GESTANTE	NOMBRE DE CAS	NOMBRE DE GESTATIONS	NOMBRE DE F.C.S.	% DE F.C.S.
3ème	6	18	7	38,9 %
4ème	0	-	-	-
5ème	2	10	5	50 %
6ème	3	18	4	22 %
7ème	7	49	12	24,4 %
8ème	1	8	1	12,5 %
9ème	4	36	5	13 %
11ème	2	22	2	9 %

Note : le pourcentage donné dans la colonne de droite n'a bien entendu aucune valeur statistique et ne sert qu'à expliciter nos constatations et réaliser la courbe suivante.

Pourcentage de F.C.S. en fonction du nombre de gestations.



Cette courbe montre que le taux élevé de fausses couches spontanées n'est pas lié au fait que la parité est elle-même importante, le nombre de F.C.S. n'augmentant pas avec le nombre de gestations.

. Répartition des F.C.S. en fonction de l'âge de la mère et comparaison avec la trisomie 21.

La moyenne d'âge des mères au moment de la F.C.S. est de 34,5 ans ; leur âge moyen au moment de la naissance de l'enfant trisomique est de 36,3 ans.

De façon générale, nous pouvons dire que les fausses couches spontanées et les trisomies 21 apparaissent à peu près aux mêmes âges et que les F.C.S. ont tendance à précéder les trisomies.

c) Rapports chronologiques entre la F.C.S. et la trisomie 21.

Signalons tout d'abord que dans les 8 cas où la trisomie fut inaugurale, il n'y eut jamais de F.C.S. ultérieurement : la moyenne d'âge des mères était de 27,7 ans, la parité moyenne de 2,1.

= Résultats globaux

- . sur les 36 F.C.S.
 - 27 s'étaient produites avant la tr.21
 - sur les 9 F.C.S. qui succédèrent, 2 étaient des récidives : (10) 2 F.C.S. avant la trisomie
(33) 1 F.C.S. " " "
- . sur les 25 femmes ayant fait 1 F.C.S., 18 virent la trisomie apparaître après la fausse couche.
- . la répartition, en fonction de l'intervalle séparant la trisomie 21 de la F.C.S., exprimé en années, se faisant comme l'indique le tableau suivant.

ECARTS EN ANNEES	TR. 21 SUCCEDANT A LA F.C.S.	TR. 21 PRECEDANT LA F.C.S.
1	6	2
2	3	1
3	1	-
4	1	1
5	1	2
6	1	1
8	1	-
14	1	-
15	1	-
17	1	-
18	1	-
TOTAL.	18 cas	7 cas

L'écart en années étant calculé entre la F.C.S. et la naissance de l'enfant trisomique, nous voyons que 9 trisomiques sur 25 ont été conçus entre 3 et 15 mois après la F.C.S. dont 6 entre 3 et 4 mois.

= Résultats en fonction du nombre de F.C.S.

Nombre de F.C.S.	Age moyen F.C.S.	Age moyen à la nais. tr.21	Ecart	Parité ant. à la	
				tr.21	F.C.S.
1	31,2	35,5	4,3	4	3,2
2 ou 3	37	38,9	1,9	2,2	1,8

Il semble donc que les rapports chronologiques entre la F.C.S. et la trisomie 21 sont d'autant plus étroits que le nombre de F.C.S. est plus élevé. Ces F.C.S. répétées frappent des femmes sensiblement plus âgées et qui, malgré cet âge ont une parité antérieure nettement plus faible que la moyenne étudiée.

= au total :

- 17 femmes ont fait une F.C.S. ; l'ensemble trisomie 21 - F.C.S. s'est succédé dans 9 cas.
 - . 6 fois la trisomie a succédé à la F.C.S., l'écart était de 2,7 ans en moyenne.
 - . 3 fois elle a précédé la F.C.S. ; écart moyen de 2,3 ans.
- 5 femmes ont fait deux fausses couches spontanées.
 - . 3 d'entre elles ont fait des F.C.S. successives (3-5-47) : la trisomie a succédé à la 2ème F.C.S. 2 fois (5-47), l'écart entre la F.C.S. et la conception de l'enfant trisomique était de quelques mois ; la trisomie a précédé la 2ème F.C.S. une fois, l'écart était de UN an.
 - . dans les deux autres cas (29-33), la trisomie a 1 fois immédiatement suivi la 2ème F.C.S. (29) et 1 fois immédiatement précédé la 2ème F.C.S. (33).

- 3 femmes ont fait trois F.C.S. (10-12-53)
 - . 3 F.C.S. successives : 1 fois (12) - la trisomie a succédé à la troisième fausse couche spontanée ; l'écart était de cinq ans.
 - . 1 fois la trisomie s'est intercalée entre la 2ème et la 3ème F.C.S. ; l'écart était de 5 mois.
 - . 1 fois la trisomie a succédé à la 3ème F.C.S. ; celles-ci avaient été séparées par une gestation qui s'est terminée par un accouchement prématuré à 7 mois d'un enfant mort et macéré.

d) Nombre de grossesses entre les F.C.S. et la trisomie 21

- = dans 17 cas, il n'y eut pas de grossesse ; 8 fois, l'écart séparant la F.C.S. de la trisomie était inférieur à un an.
- = dans 8 observations où des grossesses apparurent, il s'agissait de femmes dont la parité était nettement supérieure à la moyenne pour l'ensemble des femmes ayant fait des fausses couches.
 - . ensemble : gest. = 6,1 parité = 5
 - . ces 8 cas : " = 7,4 " = 6,1

e) Déroulement des grossesses chez les femmes ayant fait des fausses couches spontanées.

Dans ces 25 observations, nous relevons 98 grossesses, en plus de la gestation trisomique.

- . 87 étaient antérieures à la trisomie
 - 1 grossesse gémellaire (qui succéda à une F.C.S. et précéda la trisomie) normale.
 - 2 enfants morts nés
 - l'un à terme (46)
 - l'autre au 7ème mois (53)
 - soit 85 grossesses normales.
- . 12 furent postérieures à la trisomie
 - elles se déroulèrent toutes normalement sauf une (15) qui présenta quelques métrorragies au 2ème mois ; tous les enfants sont nés à terme, normaux.

f) Antécédents des femmes ayant fait des F.C.S.

Nous voulions voir si des antécédents, surtout gynécologiques, se retrouveraient avec une certaine fréquence chez les femmes ayant fait une ou plusieurs F.C.S. : il n'en est rien.

- 20 fois sur 25, il n'y avait aucun antécédent pathologique.
- sur les 5 autres cas : amenorrhée : 2 cas (22-42)
cycles irréguliers : 2 cas (4-55)
annexite : 1 cas (13)

Encore ces troubles étaient-ils très éloignés et de la fausse couche et de la trisomie.

Les antécédents médicaux et chirurgicaux sont tout à fait banaux et ne méritent pas d'être retenus.

D - ENQUETE FAMILIALE

a) Etude de la fratrie

= cf. tableau

= analyse

. sur les 163 enfants nés avant la trisomie 21 :

- 156 étaient normaux ; il y eut trois grossesses gémellaires ; dans l'une, l'un des deux jumeaux était mongolien.

- On relève 7 anomalies :

1 prématuré de 8 mois, à développement ultérieur normal.

1 enfant mort-né, à terme.

1 enfant, décédé à l'âge de 1 an, aurait présenté des signes morphologiques de mongolisme mais le diagnostic reste incertain.

1 enfant post mature de 5 kgs, décédé une heure après la naissance.

Une fillette atteinte de leucémie aiguë, décédée à l'âge de 4 ans 1/2.

Un garçon présentant une myopathie diagnostiquée à l'âge de 18 mois ; l'enfant, actuellement âgé de 23 ans, est grabataire.

1 enfant décédé en bas âge (3 semaines) était porteur de malformations digestives non étiquetées.

. sur les 41 enfants nés après la trisomie :

- 38 étaient normaux.

a) Tableau récapitulatif

Observations	Nombre de frères et soeurs	Avant Tr. 21		Après Tr. 21	
		Nombre	Résultat	Nombre	Résultat
1	1	-	-	1	Dcd 7° heure
2	5	4	N	1	N
3	1	-	-	1	N
4	8	5	N	3	N
5	4	4	N	-	-
6	2	-	-	2	N
7	5	5	N	-	-
8	2	2	N	-	-
9	10	10	N	-	-
10	3	2	N	1	N
11	4	4	N	-	-
12	3	3	N	-	-
13	5	4	N	1	N
14	8	5	4 N 1 Prémat.	3	N
15	1	-	-	1	N
16	2	-	-	2	N
18	7	7	N	-	-
19	3	-	-	3	N
20	1	-	-	1	N
21	3	2	N	1	N
22	6	6	N	-	-
23	2	2	N	-	-
25	7	7	N	-	-
26	5	-	-	5	N
27	1	1	N	-	-
28	7	6	N	1	N
29	6	6	1 mort-né 1 myopathie	-	-
30	8	4	1 Tris.21 ? 1 Malf. Dig. 2 ± débiles	4	1 Malf. Dig. Dcd 3 ± débiles
31	4	3	N	1	N
32	1	1	N	-	-

Observations	Nombre de frères et soeurs	Avant la Trisomie 21		Après la Trisomie 21	
		Nombre	Résultat	Nombre	Résultat
33	3	3	N	-	-
34	10	9	N	1	N
35	1	1	Terme dépassé 5 kgs Dcd 1ère h.	-	-
36	1	-	-	1	N
37	11	8	N	3	1 mort-né Préma. 6 mois $\frac{1}{2}$
38	5	5	4 N 1 leucémie aiguë Dcd 4 ans $\frac{1}{2}$	-	-
39	3	3	N	-	-
40	2	1	N	1	N
41	3	3	N (1 Gémellaire)	-	-
42	1	1	N	-	-
43	9	9	N (1 Gémellaire)	-	-
44	4	4	N	-	-
45	0	-	-	-	-
46	1 = G. Gémellaire : 1 jumeau normal - 1 jumeau Tr. 21				
47	0	-	-	-	-
48	1	-	-	1	N
49	0	-	-	-	-
53	0	-	-	-	-
54	0	-	-	-	-
55	7	7	N	-	-
56	1	1	N	-	-
57	5	5	N	-	-
58	8	8	N	-	-
59	1	1	N	-	-
60	0	-	-	-	-
61	2	1	N	1	N
TOTAL	204	163		41	

- On relève trois anomalies :

2 accouchements prématurés : 1 à 8 mois (1) l'enfant apparemment normal décédait à la 7ème heure ; 1 à 6 mois 1/2, enfant mort-né.

1 malformation digestive : maladie de HIRSCHSPRUNG, l'enfant décédait à l'âge de deux mois.

= répartition familiale

Sur les 10 anomalies ainsi enregistrées, 5 frappent des familles, de façon isolée ; mais 5 autres se retrouvent réunies dans 2 familles (29-30) dont l'histoire est résumée dans les deux tableaux ci-après : cf.

Obs. n° 29 : l'enfant trisomique était porteur d'une trisomie 21 libre.

Obs. n° 30 : l'enfant trisomique est porteur d'une trisomie 21 libre de formule 47 XX 21 +; les caryotypes des frères et soeurs actuellement bien portant sont tous normaux. Nous retiendrons cependant comme facteur favorisant, l'existence de cycles longs et irréguliers : entre 45 et 60 jours.

= au total

Nous retenons la rareté des anomalies de la fratrie et leur caractère hétérogène ; par contre leur conjonction dans deux observations nous a paru intéressante à souligner ; l'existence de cycles longs et irréguliers peut être retenue comme facteur favorisant.

b) Etude familiale

Nous avons tenté de faire une enquête familiale concernant les collatéraux et les ascendants des parents de l'enfant trisomique 21 ; le caractère imprécis de certains renseignements ou l'impossibilité où étaient les parents d'en fournir d'autres, nous ont fait renoncer à utiliser les résultats de cette partie du travail. Il semble qu'aucun cas de trisomie 21 ne soit apparu chez les 654 cousins germains du proposant.

V - DISCUSSION

A - REMARQUES PRELIMINAIRES

Cette étude rétrospective laisse apparaître un certain nombre de lacunes :

- en ce qui concerne les grossesses trisomiques, nous n'avions que très peu de dosages hormonaux et aucun examen anatomopathologique du placenta n'avait été demandé.

- en ce qui concerne les fausses couches spontanées aucune enquête, à notre connaissance, n'avait été faite pour tenter de les expliquer ; aucun dosage n'avait été demandé pendant la phase de gestation ; aucun caryotype du produit d'expulsion n'a été fait. Dans un cas seulement (47) nous disposions d'un bilan antérieur à la grossesse trisomique : il avait été demandé en raison d'une F.C.S. antérieure.

Il semble donc très difficile à des études rétrospectives même statistiquement importantes de fournir des réponses aux questions concernant les conditions d'apparition de cette aberration chromosomique et les moyens de poser le diagnostic pendant la grossesse ; seule, en effet, une étude systématique, prospective, sera susceptible d'apporter un matériel homogène et interprétable.

B - CONCLUSIONS DE L'ETUDE ANALYTIQUE DES 56 DOSSIERS

a) Les antécédents

- . si les antécédents médicaux et chirurgicaux restent banaux,
- . les antécédents gynécologiques montrent :

- 4 cas d'aménorrhée
- 4 cas de cycles longs et irréguliers ; 3 d'entre eux persistaient au moment de la conception de l'enfant trisomique.
- 1 cas de cycle court et irrégulier.

. quant au bilan obstétrical de ces femmes, on note :

- une parité élevée : 4,6
- et surtout une fréquence très élevée de fausses couches spontanées :
 - = 25 femmes sur 56 avaient fait 1,2 ou 3 F.C.S.
 - = sur 161 gestations, 36 ont abouti à une F.C.S., soit une proportion de 22,6% (on estime actuellement que dans une population normale, environ 10% des grossesses sont interrompues dans les premiers mois de la gestation - JAVERT, dans une série ininterrompue de 30.788 grossesses trouve une proportion de 8,2%).
 - = dans 18 cas sur 25, au moins une F.C.S. était apparue avant la grossesse trisomique.
 - = nous avons constaté que, en moyenne, les F.C.S. et les grossesses trisomiques apparaissent au même âge, vers 34 ans.
 - = la succession F.C.S. - trisomie 21 est d'autant plus fréquente que le nombre de fausses couches antérieures est plus élevé.

Enfin rappelons que dans notre étude, lorsque la trisomie est apparue première, il n'y eut jamais de fausse couche ultérieurement.

b) Déroulement des grossesses

. cliniquement

- l'étude du déroulement de ces grossesses ne nous a pas permis de retrouver des anomalies ayant une certaine constance :

- = sur les 7 cas d'hémorragies, une seule était précoce et persistait quelques jours malgré un traitement hormonal énergétique.
- = 2 cas d'hypertension artérielle modérée
- = 2 cas d'hydramnios
- = 2 cas d'oligoamnios
- = les troubles psychiques, digestifs, l'asthénie, se retrouvent avec une fréquence identique à celle des grossesses normales.

- terme de l'accouchement :

- = 40 fois il eut lieu à terme
- = 1 fois le terme était dépassé
- = 15 fois l'accouchement était prématuré :
 - 13 fois au début du 9ème mois
 - 1 fois une grossesse gémellaire interrompue à 7 mois 1/4
 - 1 fois un accouchement à 6 mois

- modalités d'accouchement :

- = 50 accouchements spontanés
- = 4 forceps
- = 2 césariennes

. dosages hormonaux

sur les 8 courbes étudiées :

- 4 avaient un ou plusieurs dosages avant la 13ème semaine ; on constatait :
 - = phénolstéroïdes 3 inférieures à la normale
 - 1 à la limite inférieure
 - = pregnandiol 1 à la limite inférieure de la normale
 - 2 normaux
 - 1 supérieure à la normale
- après la 13ème semaine, on trouvait :
 - = 2 cas d'insuffisance globale, oestroprogestative.
 - = tous les taux de pregnandiol étaient supérieurs à la normale.

- dans un cas (45), 5 dosages avaient été demandés entre la 6ème et la 15ème semaine après les dernières règles normales; on a pu constater, à deux reprises, et malgré le traitement, une chute du pregnandiols alors que les phénolstéroïdes suivaient une progression régulière.

c) Etude de l'enfant trisomique

. Poids de l'enfant

le poids moyen des enfants trisomiques nés à terme est de 3.300 grs - dans trois cas cependant, ils pesaient 2.500 grs.

les 13 enfants nés entre 8 mois et 8 mois 1/2 pesaient en moyenne 2.500 grs.

. Etat de l'enfant à la naissance (sur 14 enfants) :

10 avaient un test d'Apgar normal

3 décédèrent :

= 2 rapidement

= 1 au 9ème mois d'une malformation cardiaque

1 fut hospitalisé 2 mois (jumeau prématuré)

. On note une certaine variation saisonnière des dates de conception : sur 59 cas, 37 sont conçues entre avril et septembre dont trente en avril - mai et août - septembre.

. une seule fois nous avons eu une malformation associée : il s'agissait d'un bec de lièvre avec division palatine ; le caryotype a montré qu'à la trisomie 21 libre s'associait une anomalie des chromosomes 16.

C - DISCUSSION

Nous comparerons certains résultats de cette enquête avec ceux d'études similaires d'une part, en nous référant à une étude de COPPEN (1960) et d'autre part avec ceux provenant d'une étude récente sur les avortements par aberrations chromosomiques.

a) Tableau comparatif avec une étude similaire de COPPEN

	COPPEN	Etude en cours
Nombre d'observations	55	56
Antécédents :		
- aménorrhées		
oligoménorrhées	2	4
- cycles irrégul.	?	4
- grossesses ant.	93	87
- avortements spont.	31%	31%
Grossesses		
- métrorragies	16%	9%
- âge moyen	33,5 ans	34,7 ans

Nous constatons une évidente corrélation des résultats en matière de fréquence d'avortements et d'âge moyen des mères d'enfants mongoliens.

Par contre, les hémorragies ne nous ont pas paru aussi fréquentes ; nous n'avons pas relevé l'aspect androïde des femmes qu'avait signalé COPPEN dans son étude.

Nous n'avons jamais retrouvé d'hépatite virale dans les antécédents proches de la conception de ces enfants.

b) Comparaison avec l'étude de 16 avortements par aberrations chromosomiques (J.COHEN et C.VINCENT)

Nous rappelons que les conclusions de cette étude étaient qu'un diagnostic d'avortement par aberration chromosomique était possible devant l'association de métrorragies précoces (entre la 5ème et la 13ème semaine après les dernières règles), coïncidant avec des dosages hormonaux effondrés, au plus tard à la 10ème semaine, sans que le traitement ne vienne modifier l'évolution. Si l'on compare ces résultats aux nôtres, on relève certaines analogies :

- . certes, les métrorragies sont rares dans les grossesses trisomiques.
- . par contre, les dosages hormonaux faits avant la 13ème semaine ont montré 3 fois sur 4 un déficit oestrogénique.
- . dans les deux cas où une insuffisance oestro-progestative fut constatée, le traitement hormonal ne ramena pas les taux d'élimination à des chiffres normaux.

Certains faits avaient été retenus comme facteurs favorisants :

- . âge des femmes supérieur à 33 ans au moment de la conception.
- . présence de cycles longs et irréguliers, parmi les 12 trisomies observées dans ces avortements, 5 femmes avaient des cycles de plus de 30 jours.
- . dans notre étude, nous trouvons un âge moyen de 34,7 ans et 34,3 pour les F.C.S. ; dans 4 cas, nous avons trouvé des cycles irréguliers de 30 à 60 jours - 3 d'entre eux persistaient au moment de la fécondation.

Cette comparaison permet de retrouver à des degrés divers, des anomalies de même nature.

VI - C O N C L U S I O N S

A - Au terme de ce travail, il est impossible d'apporter des réponses satisfaisantes et complètes aux questions posées. Ceci est lié, d'une part au caractère rétrospectif de l'étude, et d'autre part au degré actuel de nos connaissances. Des conclusions ne pourront être tirées qu'après une étude prospective systématique, menée dans un milieu déterminé, par une équipe homogène, un grand nombre de disciplines médicales étant en jeu.

Nous nous permettrons cependant de faire quelques remarques :

- nous avons constaté, comme la plupart des auteurs, que ces grossesses se déroulent le plus souvent de façon normale ; ceci implique qu'une surveillance clinique "standard" laissera l'obstétricien dans l'impossibilité de soupçonner le diagnostic.

- d'autre part, cet orage est loin de survenir toujours dans un ciel serein : rappelons la fréquence très élevée des fausses couches spontanées dans les antécédents, et 3 fois nous avons trouvé des cycles longs et irréguliers dans les trois mois précédant la conception de ces enfants.

B - En tenant compte de ces remarques, de quels moyens diagnostiques disposons-nous actuellement ? essentiellement des dosages hormonaux, à condition de les demander précocement. En effet, il semble que ce soit en les demandant très tôt, avant la 12ème 13ème semaine que l'on a le plus de chance de saisir une anomalie.

- Quand les demander ? Nous ne répondrons pas de façon exhaustive, cependant, et en dehors des indications classiques, qu'il s'agisse d'une maladie maternelle susceptible de perturber

la grossesse ou d'une anomalie pendant le déroulement de celle-ci, ces dosages semblent s'imposer, rappelons-le - de parti pris et précocement - lorsqu'une grossesse survient :

- . après une ou plusieurs fausses couches spontanées précoces, surtout si elles sont restées inexpliquées.
- . après un épisode de cycles longs et irréguliers.
- . chez une femme de 40 ans et plus, quel que soit ses antécédents.

- Comment les interpréter ? Il nous est, là aussi, impossible de répondre à cette question pourtant primordiale et nous nous contenterons de faire deux remarques :

. la première est que la difficulté d'interpréter une insuffisance hormonale précoce est en partie liée au fait que dans la majorité des cas, nous ne connaissons pas le bilan hormonal de la femme avant le début de la gestation.

. l'autre est que nous tenons pour suspect, et ceci est valable pour toutes les aberrations chromosomiques, une chute précoce des taux d'élimination des stéroïdes urinaires lors d'un second dosage, de même qu'une chute après normalisation par un traitement hormonal et arrêt de ce traitement.

C - Pour compléter ce chapitre des moyens diagnostiques, pendant la grossesse, nous dirons quelques mots d'une technique récente permettant l'étude du caryotype foetal : il s'agit de l'examen caryotypique des cellules foetales desquamées dans le liquide amniotique prélevé par ponction. Si la technique du prélèvement est devenue plus courante depuis la prévention des accidents foetaux liés à l'incompatibilité rhésus, elle comporte encore des risques et l'examen caryotypique est parfois très difficile ; c'est dire que cet examen, qui constitue une méthode diagnostique très intéressante, ne sera demandé que dans un nombre limité de cas ; la conjonction d'anomalies cliniques et biologiques de la grossesse, d'antécédents chargés de la mère pourra en constituer une indication.

D - Nous rappellerons enfin brièvement, dans un but pronostique, les indications d'un examen caryotypique de l'enfant trisomique. Nous le demandons lorsque :

- l'enfant est né d'une mère de moins de 30 ans.
- l'enfant est né après une ou plusieurs fausses couches spontanées.
- l'enfant est né après une période de stérilité.
- si des anomalies sont constatées dans la fratrie née avant.
- si le diagnostic de mongolisme reste incertain.

Cette dernière indication mise à part, ces examens sont demandés dans le but de détecter une translocation. Si une telle translocation est découverte chez l'enfant proposant, on demandera le caryotype de la fratrie et des parents ; on connaît, en effet, l'existence de translocations transmises, à partir de procréateurs phénotypiquement normaux. La découverte d'une telle translocation imposant une surveillance toute particulière des grossesses ultérieures.

C'est cette notion de prévention qui guide, en effet, les très nombreuses recherches actuelles, prévention qui prend une résonance toute particulière si l'on pense au contexte humain dans lequel se situe ce problème.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur R. MERGER

Professeur BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET

B I B L I O G R A P H I E

ALTER, AA., LEE SL, POURFAR M and DOBKING, 1963

Etude des phosphatases alcalines leucocytaires dans le mongolisme. Possibilités de repérage chromosomique.

Blood - 22.2.165

ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE. 1966

Mongolisme et glandes endocrines.

Ann. End. 18 - 222 - 224.

ANTICH J. 1966

Mongolisme familial - étude cytogénétique.

Arch. Ped. 17 - 461 - 476.

AUDREY REDDING, BA, KURT HIRSHHORN MB. 1968

Introduction aux aberrations chromosomiques.

Birth defects Sept.68 vol.4 n°4

Ed. March of Dimes

BLUMBERG BS, GERSTLEY BJS, HUNGERFORD DA, LONDON WJ, SUTNICK.

Antigènes sériques dans le mongolisme, leucémie et hépatite.

Am. Intern. Med. 66-5 . 924. 1967

BOMSEL-HELMREICH D.

Triploïdie expérimentale chez quelques mammifères.

Thèse de doctorat es sciences nat.

Paris 1968

BOUE JG et BOUE A.

Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains.

C.R. Ac. Sc. Paris-1966 263-2024.

BOUE J.G.

Fréquence des aberrations chromosomiques dans les avortements.

Coll. de la Soc.Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité

Masson 1967 - 303,332.

BOUE J.G. et Coll.

Altérations chromosomiques induites par le virus de la rubéole
et par le virus de la rougeole dans les cellules diploïdes
humaines cultivées in vitro.

Path. Biol. 15 n°21-22. 997,1007.

Nov. 1967

BOUE J.G., BOUE A., LAZAR P.

Les aberrations chromosomiques dans les avortements.

Ann. de Génétique 1967 vol.10 n°4

179-184.

BOUE J.G., COHEN J., HENRY-SUCHET J., MERGER R., VINCENT C.

Etude clinique et biologique de 16 cas d'avortements spontanés
par aberrations chromosomiques.

Presse Médicale 28.9.68 . p.1717...

BROWN R.K., BURDICK C.O.

Translocation D-D familiale et trisomie 21.

J. Amer.Med. Ass. 202-1-60,62.

CARR D.H.

Etude chromosomique dans les avortements spontanés.

Obst. and Gyn. 1965 - 26,308.

CECCARELLI G. et TORDIDONI L. (1967)

Hépatites virales et trisomies 21

Lancet, i, 7487, 438.

COHEN J.

Avortements spontanés par aberrations chromosomiques.

Immex 1967, 4,389

COPPEN A. et COWIE V.

Santé maternelle et mongolisme.

Brit. Med. J. 1960, n° 5189 - 1843...

DALLAIRE L. et KINGSMILL - FLYNN D. (1967)

Hépatites infectieuses et mongolisme.

Lancet, II, 7513, 487.

DALLAIRE L. et FLYNN D. (1966)

Présence d'anticorps antithyroïdiens chez la femme adulte :
fréquence et valeur pronostique sur la cytogénèse.

3rd Intern. cong. hum. gen.

Chicago 1966

DAVIS et Coll. (1964)

Excrétion de la déhydroépiandrosterone chez les jeunes mères
d'enfants mongoliens.

Lancet, I, 7337 - 782,785. 1964

EK J.I.

Etude de la fonction thyroïdienne chez les mères d'enfants
mongoliens.

Acta. Paed. Janv.59 - 48 n°1, 33-42

EMMANUEL B., PADORR M.P. et SWENSONO (1965)

Mongolisme associé à une maladie de HIRSCHSPRUNG

J.Pediat. 66-2,437-439.

EVANS H.J.

Noyaux cellulaires, infections virales et trisomie chez l'homme.

Nature 1967 - 214 - 5086 - 361,363

FIALKOW P.J.

Anticorps antithyroïdiens, mongolisme et âge maternel.

Nature 1967 - 214 - 1253,54.

FIALKOW P.J.

Autoimmunité : facteur prédisposant aux aberrations chromo-
somiques ?

Lancet, I, 7331-474,75 - 1967.

GRAVIER L. et SIEBER W.K. (1966)

Maladie de HIRSCHSPRUNG et mongolisme.

Surgery 60 : 2 - 458,461.

GAUTIER M.

Conséquences génétiques possibles de la contraception par
voie orale.

G.M.F. t.75 n° 26 - oct. 68

5041-42

HAMMERTON et Coll.

L'étude des chromosomes dans la détection des parents risquant d'avoir un deuxième enfant mongolien.

Lancet ; 1961 - II-7206-788-91

HERRING R.M. et Coll. (1963)

Enzymes et mongolisme.

Lancet I 7500 - 1157,58.

IFFY - 1963

Moments de la fécondation et conceptions pathologiques.

Proc.roy.Societ. of medecine.56-1098

INGALLS T.S., BABBOTT J. et PHILBROOK R.

Les mères de mongoliens, leur santé pendant la grossesse.

Am. J. obst. gyn. sept.67 74-n°3,572-81.

JACOBSON C.B. et BARTER R.H.

Le diagnostic et le traitement intra utérin des troubles génétiques (par amniosynthèse transabdominale)

Am.J.Obst.Gyn.Nov.67-99n°6-796,807.

JACKSON J.F. et ASHFORD W.P. (1967)

Mongolisme familial dû à une translocation 21-22.

J.Am.Med.Ass. 200-8- 722,24.

JAYLE M.F.

Hormonologie de la grossesse humaine.

Ed. Gauthier-Villars Paris 1965

JAYLE M.F. et LONGCHAMPT J.

Physiologie hormonale au cours de la grossesse.

E.M.C. Obst. 5009 A90 -1967.

JEROME H. (1964)

Des effets biochimiques de quelques chromosomes.

Ann.Gen. 7- 2,88.

KOGON A. KRONMAL R. et PETERSON D.R. (1967)

Hépatite virale et mongolisme.

Lancet I,7490-615.

KONOPADA W. (1964)

Stigmata du mongolisme avec des chromosomes apparemment normaux.

Hum. Chrom. Newsletters n°13-7

LANDER E. FORSSMAN H. et AKESSON H.O. (1964)

Répartition saisonnière des naissances et déficience mentale.

Acta Génét.- Basel.14-265-80.

LEJEUNE J.

Les caryotypes de la trisomie 21.

Path.et BIOL.II-21,22- 1153,58.

LEJEUNE J. GAUTIER M. TURPIN

Etude des chromosomes somatiques de 9 enfants mongoliens.

Cr. Acad.Sc. Paris 1959-248-1721.

MARMOL JOSE G. et coll.

Les mères d'enfants mongoliens.

Am.J. Obst. and Gyn. June 69-vol.104 n°4

MATLIN A.H. (1966)

Mongolisme et leucémie - découvertes récentes et considérations théoriques.

Mc.Gill.Med.J. 35,2. 89-93.

MEDICAL TRIBUNE

Mongolisme et hépatite virale maternelle.

Med.trib. 2- n°30.

MELLON J.P. PAY Y.B. et GREEN D.M. (1963)

Mongolisme et anticorps antithyroïdiens.

J.Ment.defic.Res. 7:1-31,37.

MONGOLISM

Ciba foundation study group n°25.

ed.by G.E.W. Wolstenholme and R. Porter
Churchill 6-17.

OSTER J.

Les causes du mongolisme.

Dan. Med. Bull. 1956- 3, 158.

PAPIERNICK-BERKHAUER E.

Enfant triploïde à terme et thérapeutique hormonale.

Bull.Fed. des Soc. de Gyn.et d'Obst.1968 T.20

Masson ed.

PENROSE L.S. 1934

Importance étiologique relative de l'ordre des naissances et de l'âge maternel dans le mongolisme.

Proc. Roy. Soc.B. 795-431.

PENROSE L.S. 1951

Age maternel dans le mongolisme familial.

J.Ment.Sc.97-738.

PENROSE L.S. 1954

Idiotie mongolienne et âge maternel.

Ann.N.Y. Acad.SC. 57-494.

PENROSE L.S. (1954)

Observations sur l'étiologie du mongolisme.

Lancet Sept.54 267-n°6837-505,509.

PENROSE L.S.

Age paternel dans le mongolisme.

Lancet I -1101- 1962.

PENROSE L.S. (1967)

Modifications liées à l'âge maternel et incidences sur le mongolisme.

J.Ment. Defic.Res. II,I; 54,57.

PETERSEN C.D. (1965)

Mongolisme : translocation chromosomique et risque de récurrence.

Pediatrics 35-3. 463,69.

PFEIFFER R.A. (1964)

Fréquence des translocations dans la trisomie 21, à propos de 128 cas.

Mam. Chr.Newsletters n°13- 11,13.

PHILIPPE ET BOUE J.G.

Le placenta des aberrations chromosomiques létales.

Ann. d'Ana-Path. 1969. T.14 n°3,p.249-266.

POLONOVSKI C. (1964)

Considérations sur l'expression clinique de la mosaïque mongolienne.

Ann. Genet. 7:1-48.

PRIEST J.H., BRYANT J., MOTULSKY A.G. (1963)

Mongolisme : trisomie libre et translocation "de novo" dans une famille.

Lancet, II- 7304; 411,12.

PULL C., PUGLIATTI V., MOLLIKA G. (1966)

Signification des enquêtes chromosomiques dans la prévention du mongolisme.

Arch. Obst. Gyn. 71-5 ; 461-472.

RAY S.D. (1964)

Facteurs étiologiques du mongolisme tels qu'ils ont été observés à New-Delhi.

J. Ind. Med. Ass.

RENOULT D.

A propos de la grossesse des mères d'enfants mongoliens ou atteints d'autres trisomies.

Thèse de Doctorat en Med. Paris 1969.

RICHARD B.W. (1967)

Hépatite virale et mongolisme - notes.

Dev. Med. Child. Neurol. 9-4-502.

RICHARD B.W. (1967)

Mongolisme : enzymes sanguines dans les trisomies libres et les translocations.

Dev. Med. Child. Neurol. 9-3-353.

SERGOVITCH F.R., SOLTAN H.C., CARR D.H. (1964)

A propos de 12 cas, sans lien entre eux, d'enfants mongoliens transloqués : étude cytogénétique, génétique et âge des parents.

Cytogen. 3 : 1-34, 44.

STARK C.R. (1966)

Hépatite virale et mongolisme.

Lancet II 7468-859.

STARK C.R. et MANTEL N. (1966)

Influence de l'âge maternel et de la chronologie des naissances
sur la survenue du mongolisme et de la leucémie.

J.Nat.Cancer.Inst. 37:5,687.

STERN M.I., COWIC V.A. et COPPEN A. (1966)

Excrétion de la déhydroépiandrostérone chez les mères d'enfants
mongoliens.

Acta Endoc. 53 : 1-79.

STIMSON C.W. (1967)

Causes possibles de mongolisme et d'autres aneuploïdies.

Mich. Med. 66,7- 436,441.

TURPIN-LEJEUNE J.

Les chromosomes humains.

Gauthier-Villars ed.

Paris-1965.

VAN DER HAGEN C.B. (1963)

Homme porteur d'une translocation 13-15 et 21-22 ayant un fils
mongolien et une fille porteuse de la translocation.

Hum.Chrom.Newsletter n°11

VINCENT C.

Contribution à l'étude des avortements spontanés par aberra-
tions chromosomiques - à partir de 16 observations cliniques.

Thèse de Doctorat en Med. Paris, 1968

VOKAER R.

Avortements spontanés.

E.M.C. Obst. 3-5075 A10.

WARKANY J., SCHUBERT W.K., THOMPSON J.N. (1963)

Etude chromosomique du mongolisme associé à une leucémie.

New Eng.J.Med. 268:I-I

WRIGHT S.W., DAY R.W., MULLER H. et WEINHOUSER R. (1966)

Fréquence des trisomies libres et des translocations dans
le mongolisme.

J.Pediat. 70,3- 420,424.

WREN P.J. (1967)

Anticorps autoimmuns dans les familles d'enfants mongoliens.
Lancet I , 22 - July 67.

ZELLWEGER H. (1963)

Mongolisme familial.

Proc.XIth Intern. Cong. Genetics

vol. n°I the Netherlands - Sept. 1963

